

**AUTOMATIC MANAGEMENT DEVICE FOR MULTIPLE ADMINISTRATION OF MEDICINE**

[71] **Applicant:** SARCOS INC  
[72] **Inventors:** JACOBSEN STEPHEN C;  
ZENTNER GAYLEN M  
[21] **Application No.:** JP1999206613A  
[22] **Filed:** 19990616  
[43] **Published:** 20000711  
[30] **Priority:** US US199898056A 19980616 ...

[No drawing]

[Go to Fulltext](#)

[Get PDF](#)

**[57] Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain an improved automatic management device for multiple administration of medicines to a patient which confines the administration to the patient just once during a treatment period and maintains the medicine level in the patient during this time at the minimum level necessary for maintaining the effective threshold thereof.

**SOLUTION:** The microdelivery device is so formed as to have one compartment containing one kind of the medicine in such a manner that the plural doses of the medicine are held in the device. The microdelivery device selectively actuates the compartment so as to selectively release the dose of the medicine for the purpose of providing an effective medication pattern. A microprocessor which is preprogrammed with a desired administration standard and timing circuit are used for the microdelivery device for the purpose of administrating the medicine according to the medication standard. The microdelivery device may be so programmed as to execute the release of the medicine at a desired point of time in order to maintain the effective level of the medicine and to minimize the amount of the medicine which must be used.

**COPYRIGHT:** (C)2000,JPO&Japio

**[52] US Class:**

**[51] Int'l Class:** A61D000700 A61M003100 A01K006700 A61M000500

**[52] ECLA:** A61D000700 A61M003100D

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) **公開特許公報 (A)**

(11)特許出願公開番号

特開2000-189514

(P2000-189514A)

(43)公開日 平成12年7月11日(2000.7.11)

(51)Int.Cl.

A 6 1 M 5/00

識別記号

3 2 0

F I

テマコード(参考)

3 2 7

A 6 1 M 5/00

3 2 0

A 0 1 K 67/00

A 0 1 K 67/00

D

A 6 1 D 7/00

A 6 1 D 7/00

Z

審査請求 未請求 請求項の数21 OL 外国語出願 (全 62 頁)

(21)出願番号

特願平11-206613

(71)出願人 596062484

サークス, インコーポレイテッド

アメリカ合衆国 ユタ州, ソルト レイク  
シティ, ワカラ ウエイ 360

(22)出願日

平成11年6月16日(1999.6.16)

(72)発明者 スチーブン シー, ジャコブセン

アメリカ合衆国 ユタ, ソルトレイクシティ, サウス 1200 イースト 274

(31)優先権主張番号 0 9 8 0 5 6

(72)発明者 ゲイルン エム. ゼントナー

アメリカ合衆国 ユタ, ソルトレイクシティ, サウス コールトン サークル 6312

(32)優先日

平成10年6月16日(1998.6.16)

(74)代理人 100066692

弁理士 浅村 皓 (外3名)

(33)優先権主張国 米国 (U.S.)

(54)【発明の名称】 薬剤多重投薬の自動管理装置

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 処置期間の間における患者への投与を1回のみとし、その間患者における薬剤レベルはその有効閾値以上に維持するのに必要な最小量とする、改良された患者への薬剤多重投薬の自動管理装置。

【解決手段】 微小送達デバイスは、薬剤の複数の用量がデバイス内に保持されるように、1種の薬剤を含有する1個のコンパートメントを有するように形成される。微小送達デバイスは有効な投薬パターンを提供するためには、薬剤の用量を選択的に放出するようにコンパートメントを選択的に作動させる。微小送達デバイスは投薬基準に従い薬剤を投与するために、所望の投与基準で予めプログラムされたマイクロプロセッサー、およびタイミング回路を使用する。微小送達デバイスは、薬剤の有効レベルを維持し、一方使用されなければならない薬剤の量を最小限にするために所望の時点での薬剤の放出を実施するようにプログラムすることができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 少なくとも 1 種の薬剤の多重投薬の自動管理装置において、少なくとも 1 種の薬剤を含有する封入部、封入部から少なくとも 1 種の薬剤の実質的に正確な用量を選択的に配剤する作動部、所望の投薬基準に従って作動部を実質的に正確に制御する制御部、および制御部にタイミングシグナルを提供し、それによって制御部による作動部の実質的に正確なタイミングにおける制御を可能にするタイミング調節部を含む装置。

【請求項 2】 封入部は、少なくとも 1 個のコンパートメントをその内部に有するハウジングを含む請求項 1 記載の装置。

【請求項 3】 封入部は貯蔵部を含む請求項 1 記載の装置。

【請求項 4】 作動部は噴射源もしくは点火源を含む請求項 1 記載の装置。

【請求項 5】 作動部はポンプを含む請求項 1 記載の装置。

【請求項 6】 制御部は特定用途向け集積回路を含む請求項 1 記載の装置。

【請求項 7】 特定用途向け集積回路はマイクロプロセッサーを含む請求項 6 記載の装置。

【請求項 8】 タイミング調節部は石英オシレーターを含む請求項 1 記載の装置。

【請求項 9】 作動部はさらに遠隔シグナルを受け取り、制御部の投薬基準を調整するためのレシーバー部を含む請求項 1 記載の装置。

【請求項 10】 レシーバー部はラジオシグナルレシーバーを含む請求項 9 記載の装置。

【請求項 11】 さらに、制御部と患者を連結して、患者の少なくとも 1 種の生理学的状態をモニターし、また少なくとも 1 種の生理学的状態を表すデータを発生させるモニター部を含み、制御部は上記データに従って投薬基準を自動的に調整する請求項 1 記載の装置。

【請求項 13】 モニター部は血中グルコースレベルのモニタリングデバイスを含む請求項 11 記載の装置。

【請求項 14】 さらに封入部と液体で連絡するカテーテルを包含する請求項 1 記載の装置。

【請求項 15】 さらに封入部、作動部、制御部およびタイミング調節部を患者の生体部分に確保するための取付部を含む請求項 1 記載の装置。

【請求項 16】 さらに封入部と液体で連絡する I.V. セットを包含する請求項 1 記載の装置。

【請求項 17】 少なくとも 1 種の薬剤の多重投薬の自動管理装置において、少なくとも 1 種の薬剤を含有する薬剤容器、薬剤容器から少なくとも 1 種の薬剤の実質的に正確な用量を選択的に配剤する作動部、所望の投薬基準に従い作動部を実質的に正確に制御するマイクロプロセッサー、およびマイクロプロセッサーにタイミングシグナルを提供し、それによってマイクロプロセッサー

が、実質的に正確なタイミングで行動を制御するタイミング調節部からなる装置。

【請求項 18】 容器はその内部に配置された複数個のコンパートメントからなり、各コンパートメントは少なくとも 1 種の薬剤を保持する請求項 17 記載の装置。

【請求項 19】 複数個のコンパートメントは少なくとも 1 種の薬剤の第一の量を含有し、残りの複数個のコンパートメントは少なくとも 1 種の薬剤の第一の量より少ない第二の量を含有する請求項 18 記載の装置。

【請求項 20】 複数個のコンパートメントは少なくとも 1 種の薬剤の第一の量を含有し、残りの複数個のコンパートメントは少なくとも 1 種の薬剤の第一の量より多い第二の量を含有する請求項 18 記載の装置。

【請求項 21】 複数個のコンパートメントは少なくとも 1 種の薬剤の異なる量を含有する請求項 18 記載の装置。

【請求項 22】 容器は患者の体内に移植が可能である請求項 17 記載の装置。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】 本出願は現在係属中である 1997 年 2 月 7 日付にて出願の米国特許出願 08/797,296 号の一部継続出願である。

## 【0002】

【発明の属する技術分野】 本発明は薬剤多重投薬の自動管理装置に関する。さらに詳しくは、本発明は、薬剤の多重用量および薬剤の処方をヒトおよび動物に自動的に投与するための電気機械的機構および微小機構からなり、個々の投薬量とタイミング順序の所望の組合せで薬剤を規則的に送達する装置に関する。

## 【0003】

【従来技術】 動物の育種および獣医薬の分野においては、飼育場の動物を寄生虫に対する薬剤によって処置することが通常望ましく、またしばしば必要であることは周知の通りである。関連する寄生虫は、関連する放牧動物に依存して変動するが多く、外部寄生虫および内部寄生虫の両者が含まれる。これらの寄生虫を除去または制御するため、放牧動物には、寄生虫殺滅剤の噴霧もしくは摂食、これらの薬剤の注射、または寄生虫の忌避剤として作用する薬剤の噴霧がしばしば行われる。このような寄生虫の制御を達成するためには通常、薬剤（単数または複数）が適正に投薬できるように放牧動物を寄せ集め、待機領域に保持しなければならない。処置されたならば、動物は次回の投薬が必要な時点まで放牧される。

【0004】 残念ながら、たとえば月毎に動物を寄せ集めることは、時間と経費がかかる。動物を探し出し、ついで薬剤の投与に適当な場所に配置しなければならない。このような寄せ集めに要する時間と経費から、経営者は、薬剤が最小有効レベルを維持するかまたはそれを越えるレベルで存在する期間を延長させるため、動物に

きわめて大用量を過剰投与して薬剤の投与に必要な頻度を低下させるか、あるいは動物への反復投与のために動物をしばしば寄せ集める経費を甘受するかの妥協を強いられることになる。たとえば、ある局所適用薬剤が、与えられた薬物 750mg の用量に一致する有効閾値をもつとする。しかしながら、投薬の間の期間を延長するため通常、有意に大用量が使用される。図 1 には、長期間にわたり有効閾値以上の薬剤レベルを維持させるために、薬剤を従来の拡散デバイス、たとえば耳タグによって、きわめて高い初期用量で投与した場合の正常な指數的減衰（すなわち一次の）有効曲線を指示するグラフが示されている。

【0005】図 1 を参照すれば、処置期間の早期に利用可能な初期の高い薬剤レベル 10 は通常、有効閾値 20 よりもはるかに高い。この例では初期の高い薬剤レベル 10 は 3,750 mg であり、用いられた薬剤の有効閾値よりも少なくとも 4 ~ 5 倍高い用量を要求する薬剤レベルである。このような大用量はいくつかの問題を引き起こし、宿主毒性の発現、体重の減少により動物に負の影響を与える、動物の飼育係／所有者には収入の喪失を生じることになる。

【0006】初期の高用量による他の問題は一次減衰速度曲線に 30 で指示された上方部分に相関する期間内に経営者が動物の屠殺を所望した場合、なお高レベルの薬剤が存在することである。高い持続的な薬物レベルは養殖市場の反応を制限し、消費者に有害作用を生じる可能性がある。

【0007】図 1 の例では、動物の体表面および体内に拡散された、論じられている目的で寄生虫殺滅剤と仮定される薬剤は約 90 日間有効閾値以上に維持される。存在する薬剤の量が有効閾値以下に低下すると、薬剤は標的寄生虫を適切に殺滅するのには不十分な量で存在することになる。しかしながら、致死レベル以下の薬剤の長期にわたる存在が、標的寄生虫内でその薬剤に対する抵抗性の発生を起こすことは周知の通りである。抵抗性寄生虫集団では、有効閾値が実質的に上方にシフトする。したがって、従来技術の拡散制御剤形の使用により、以前には有効であった多くの抗生物質および寄生虫殺滅剤が、現在では、標的微生物および寄生虫が宿主動物には耐えられないきわめて高用量にも耐えられる、薬剤に対する十分な抵抗性を獲得したことから、有効性が限られている。生物殺滅剤ではない薬剤もこの種類の投薬パターンによって、酵素の下方調整およびタキフィラキシーの臨床的発現によって現れるマイナスの影響を受ける。

【0008】これらの問題を克服するために多くの試みが行われてきた。たとえば、移植後は常時、薬物の放出を提供するデバイスの放牧動物への移植が提案されている。このようなデバイスの例としては、米国特許第 4,564,363 号、第 4,326,522 号、第 4,425,117 号、第 4,439,197 号、第 3,840,009 号、第 4,312,347 号、および第

4,457,752 号に記載されたデバイスが含まれる。残念ながら、これらのデバイスは使用が高価につく傾向があり、単一の薬剤の 1 回の（連続的な）放出のみが可能であり、そのほかにも欠点がある。したがって、従来技術の欠点を克服する薬剤の投与装置の必要性がある。

#### 【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、個々の投薬量とタイミング順序の所望の組合せで薬剤を規則的に送達する動物／ヒトへの投薬装置を提供することにある。

【0010】本発明の他の目的は、送達される薬剤の化学的特性に依存するのではなく、薬剤送達に対する電子制御を提供する装置を提供することにある。

【0011】本発明のさらに他の目的は、投与される薬剤とは独立に作動する装置を提供することにある。

【0012】本発明のさらに他の目的は、比較的小型で、堅牢で、使い捨てが可能なように十分安価な装置を提供することにある。

【0013】本発明のさらに他の目的は、各投薬が実質的に正確な用量で送達される装置を提供することにある。

【0014】本発明のさらに他の目的は、用量が実質的に正確な時間間隔で放出される装置を提供することにある。

【0015】本発明のさらに他の目的は、単位時間（たとえば、時間、日、週、月等）あたり送達される総用量が装置によって放出されるパルス数によって決定される装置を提供することにある。

【0016】本発明の付加的な目的には、局所的に、胃内にまたは移植により使用することが可能で、ヒトおよび動物両者への適用に使用できる装置の使用を包含する。

#### 【0017】

【課題を解決するための手段】上述のおよびとくに列挙されなかった他の目的は、単一薬剤の自動反復投与または 2 種もしくはそれ以上の薬剤の投薬のための、とくに例示される装置の実施態様において実現される。この装置は、投薬される少なくとも 1 種の薬剤を保持するための少なくとも 1 個の容器を有し、動物／ヒトに付着、移植または経口投与される電気機械的微小送達システムからなる。この電気機械的微小送達システムは薬剤の初期用量がレシピエントに放出されるようにプログラムされる。初期用量に続き、ついで、レシピエントの所望の処置を達成するための薬剤（単数または複数）の周期的な投薬が行われる。

【0018】電気機械的微小送達システムは好ましくは投与すべき薬剤（単数または複数）の正確な用量を提供する精巧に機械化され成型されたデバイス部品である 1 個または 2 個以上の用量測定空洞部を包含する。すなわち、薬剤（単数または複数）のパルス（単数または複

数) が適用される場合に、各薬剤の実質的に正確な用量が投与される。

【0019】投与される薬剤(単数または複数)の実質的に正確な用量に加えて、本発明の装置は、薬剤(単数または複数)を患者に実質的に正確な時間に放出するためマイクロプロセッサー、すなわち特定用途向け集積回路(A S I C)を採用する。したがって、個々のパルスの放出のタイミングパターンは、タイミングの精度が石英オシレーターによって決定されるA S I Cによって制御される。すなわち、投薬基準は、複雑さとは関係なく、治療的必要性に実質的に合致させることができる。

【0020】本発明の一態様によれば、電気機械的微小送達システムは第一の用量をレシピエントに投与し、薬剤の量はたとえば一次速度減衰によって低下させる。もちろん、本後術分野の熟練者には自明のように、本発明は任意のタイプの薬剤濃度の低下に等しく適用される。薬剤がその薬剤の既知の有効閾値以下に低下する前に電気機械的微小送達システムは、レシピエント内/上における少なくとも1種の薬剤の量をその薬剤の有効閾値以上に導くのに十分なその薬剤の他の用量または他の薬剤の初期用量を放出する。第一および第二の薬剤を投薬する場合には、第一および第二の薬剤の投薬を循環させて、少なくとも1種の薬剤をその薬剤の有効閾値以上に常に維持することによって所望の効果を達成する。この反復投薬アプローチは宿主動物および環境を最小限の薬剤に曝露して高レベルの有効性を維持するものである。たとえば、第一および第二の薬剤は他の薬剤がその有効閾値以下に低下する直前に投与されるか、または第一の薬剤の数回の投薬が第二の薬剤の時折の投薬とともに、もしくは第一の薬剤のみの数回の投薬が提供される。

【0021】本発明の他の態様によれば、電気機械的微小送達システムは、第一および第二の薬剤を、各薬剤が動物の生体内にその有効閾値以上の量で存在するか、または2種の薬剤を、少なくとも1種の薬剤がいずれかの薬剤の過剰量を動物に導入することなく有効閾値以上の十分な量で常に存在することが保証されるような様式で送達する。

【0022】本発明のさらに他の態様によれば、電気機械的微小送達システムは、複数個の異なる薬剤を指定された期間中、所望の順序およびタイミングで供給するために使用することができる。すなわち、たとえば抗生素または寄生虫殺滅剤を上述のように毎月送達させることができあり、また他の薬物たとえば動物の成長を刺激するホルモンを提供することもできる。電気機械的微小送達システムの使用は、長期間にわたり動物に必要なすべての薬物をプログラムされた電気機械的微小送達システムの飼育者による1回の適用によって提供することを可能にする。このようなデバイスは、動物の反復する取扱いを回避し、宿主に毒性を誘導する用量の投薬を回避し、最小の薬剤用量で効果を最大にするにとにより、

かなりの時間および経費の節減を可能にする。

【0023】本発明のさらに他の態様によれば、電気機械的微小送達システムは、各投薬時の薬剤の量を、とくに高いまたは低い疾患パターンの処置が要求される薬剤の量に相関させて送達することができる。すなわち、たとえば1回の投薬によって提供される薬剤の量を、寄生虫の感染がとくに一般的なたとえば春または夏のような期間には増大させるもしくは以後の用量をより高頻度に送達させ、秋および冬または寄生虫の感染があまり一般的ではない期間には有効閾値よりわずかに高いレベルに減少させることができる。

【0024】本発明のさらに他の態様によれば、電気機械的微小送達システムは、ヒトおよび動物用の異なる複数個の薬剤をそれぞれ異なる時間に自動的に投薬する。たとえば、2種の薬物の使用に、それらの相互作用の傾向および副作用の発生が懸念される場合である。本発明の装置によれば、電気機械的微小送達システムは第一の薬剤を送達させ、第二の薬剤と相互作用する可能性があると思われるレベル以下に低下させる。ついで、第二の薬剤を投与し、次に第一の薬剤が再導入される前に十分に低いレベルまで低下させる。すなわち1種の薬剤が投与される各時点に投薬担当者が立ち会う必要はなく、患者に適当な時点での投薬が行われることが投薬担当者に保証される。すなわち、複雑な投薬基準の正確かつ精密な送達が担当者が立ち会わないで自動的様式で達成され、総括的な治療効果から患者のコンプライアンスおよび担当医の投与エラーの問題が排除される。

【0025】本発明のさらに他の態様は、薬剤の初期用量の導入および薬剤のたとえば一次速度減衰での低下が含まれる。薬剤が確立されている有効閾値以下に低下する前に、電気機械的微小送達システムは、患者における薬剤の量をその薬剤の有効閾値以上に維持するためにその薬剤の第二の用量を放出する。

【0026】電気機械的微小送達システムは十分小さく、局所的に、胃内に適用、または移植が可能である。必要に応じて、電気機械的微小送達システムにより提供される投与量は各用量毎に单一のコンパートメント内に維持されるか、または大用量の場合は2個もしくはそれ以上のコンパートメントを使用することによって達成される。

【0027】本発明のさらに他の態様では、電気機械的微小送達システムを、コンパートメント内部での2種またはそれ以上の薬剤を混合するか、または適用時において患者に利用される2種の薬剤の所望のバランスを達成するために使用される。单一のコンパートメント内に配剤される2種の薬剤は、互いに相乗的に相互作用するように選択されるか、または2種の薬剤のほぼ同じ時点での投薬が望ましいことに基づいて単純に選択される。別個のコンパートメントから配剤される場合は、薬剤は通常、共生様式で相互作用し、薬剤の有効性がさらに改良

される。

【0028】以上のおよび他の本発明の目的、特徴および利点は、添付の図面を参照しながら以下の詳細な説明を考慮すれば明らかになると確信する。参照される図面は本技術分野の熟練者に本発明の作成および使用が可能なように、本発明の様々な態様を記述するものである。以下の説明は本発明の原理を単に例示するものであり、特許請求の範囲の限定と解すべきではない。

#### 【0029】

【発明の実施の形態】図2および2Aには本発明の教示を実行するために使用できる電気機械的微小送達システムが全体的に100として示されている。電気機械的微小送達システム100にはハウジング104を包含し、その内部には複数個のコンパートメント108が形成されている。コンパートメント108はそれぞれ上部開口端108aを有し、その上方には破壊または除去可能なキャップ112が配置される。キャップ112は所望の時点で1もしくは2以上の側面が破壊されるようにハウジング104に付着させるか、または複数個の割線116がその内部に配剤された医薬によって強く接触された場合にキャップ112が開くように作成できる。

【0030】図2に示すように、コンパートメント108は最小限の空間内に最大の投薬容量が達成されるよう幾列にも連続して並べられる。2列のコンパートメント108の一方の端には収納コンパートメント120が配置される。収納コンパートメント120は電池124、マイクロプロセッサー128、たとえば特定用途向け集積回路(ASIC)およびタイミング回路132の収納に使用される。タイミング回路132は好ましくは石英オシレーターから構成される。レシーバーおよびアンテナ136が提供されてもよい。電池124、マイクロプロセッサー128、タイミング回路132およびレシーバー/アンテナ136(提供された場合)は基板140の上に搭載され、基板140は収納コンパートメント120および他のコンパートメント108の床部を形成する。

【0031】各コンパートメント108には、図2Aに示す薬剤封入囊150が配置される。薬剤封入囊150は上方開口部154および医薬を保持するための囊部150内にボイド158が配置される。各薬剤封入囊150の上方開口部154は相当するコンパートメントの開口部108aに隣接付着される。薬剤封入囊は、薬剤送達システムが施される動物に送達される薬剤用量を保持するために提供される。薬剤用量は固体たとえば錠剤、粉末および顆粒、半固体たとえば軟膏およびクリーム、またさらに溶液、懸濁液および乳化液として処方される。

【0032】薬剤封入囊は通常、可撓性で化学的に不活性な材料によって作成される。囊部の形成に使用される正確な材料は、投与される薬剤に依存して変動する。数種の適当な材料が米国特許第5,167,625号に掲載されている。この記載はとくに本明細書に導入される。

【0033】基板床部140上の各コンパートメント108の底部には点火式気体発生要素、通常は加熱要素に加えられた電気シグナルから生じる熱に応答して点火され気体を产生するビーズ材料162が配置される。この気体が相当するコンパートメント内に充満して圧力が生じる。別法として、非毒性の泡を点火材料によって生成させ、同様に相当するコンパートメント108に充満させてもよい。コンパートメント108に気体が充満すると、気体は相当する薬剤封入囊150を上方に押し上げ、ついで薬剤封入囊150はそこに含有された薬剤処方をキャップ112に向けて押し上げ、それが破壊され、薬剤封入囊が外転して薬剤処方が排出される。図2Aの薬剤封入囊150bはコンパートメント108bから完全に外転した状態を示し、最初に薬剤封入囊に含有されていたすべての処方薬剤、すなわち用量が患者に投与されることが保証される。

【0034】点火式気体発生材料162はたとえばニトロセルロース、ニトログリセリン、ヒドラジンまたはポリビニルナイトレートの組成物とすることができます。図には示していないが、第二のまたはさらにそれ以後の点火式気体発生ビーズを各コンパートメント内に包含させ、最初のビーズが発火したのちに発火して各コンパートメントからの薬剤処方の完全な放出をさらに保証することも可能である。

【0035】マイクロプロセッサー128(図2)はタイミング回路132からのシグナルを受けて、そのシグナルをファームウェアおよび/またはソフトウェアでタイミング回路にプログラムされた投薬基準と比較する。マイクロプロセッサー128はついで電池124を点火式気体発生ビーズ162にある種の好ましい順序で(ビーズの活性化に)接続し、ついでプログラムされた投薬基準によって予め定められ異なるビーズの活性化によって、長期間にわたる患者(動物またはヒト)への薬剤処方の用量を放出し、投与する。

【0036】マイクロプロセッサー128は電池124を導線166を用いて点火式気体発生ビーズ162に選択的かつ継続的に連結する様式で操作される。基板140の下方に配置されるように示されているが、導線は基板内もしくは基板上に配線することもできる。すなわち、マイクロプロセッサー128は長期間にわたって多数の治療薬剤の用量の放出を選択的に誘導することができる。たとえば、コンパートメント108の半分には第一の殺虫剤を充填し、他の半分には第二の殺虫剤を充填することができる。マイクロプロセッサー128は第一の殺虫剤を有するコンパートメントからの放出を作動させ、ついで予め定められたある遅延後に第二の殺虫剤を含有するコンパートメントからの放出を作動させるようにプログラムすることができる。必要に応じて、用量は2個またはそれ以上のコンパートメントの作動によって提供することもできる。

【0037】このような様式で、電気機械的微小送達システム 100 における1回の適用により一連の医薬用量を長期間にわたって送達することができる。たとえば、寄生虫殺滅剤が毎月放出されるとすると、電気機械的微小送達システム 100 の1回の適用ではまるまる8カ月間の動物の処置が可能である。本発明の以前には、牧場経営者は通常、医薬の投与のために毎月動物を集めるか、または初期には危険な高用量の薬物を、それに続く長期間には薬物拡散デバイスの枯渇によって治療レベル以下の薬物を生じる拡散デバイスを使用しなければならなかつた。さらに拡散制御デバイスは、送達する薬物の化学構造および反応性が送達曲線に重大な影響を与え、問題を生じることが多い。

【0038】本発明は、剤形の1回の適用で薬物の周期的投与を可能にする利点を提供する。微小送達デバイス 100 は、薬物の放出パターンの制御を薬物の拡散または他の薬物関連物理化学的現象に依存しないので、薬物の化学的構造はその投薬に対して影響しない。したがつて、薬物の効果の改良に加えて、かなりの製品開発経費の節約が達成される。

【0039】本発明の装置のさらに他の利点は、電気機械的微小送達システム 100 が初期用量の投与を開始する時点を使用者が制御できることである。レシーバーおよびアンテナ 136 にシグナルを遠隔から伝達できるようトランスマッター 170 が提供される。トランスマッター 170 からのシグナルは、マイクロプロセッサー 128 を作動させ、それによって、タイミング回路は使用者に所望の様式で薬物の投与を引き起こさせる。すなわち、牧場経営者は各畜牛に、それぞれ6カ月供給される抗生物質を含有する電気機械的微小送達システム 2 個を適用することができる。1個の電気機械的微小送達システムは移植直後に抗生物質の放出を開始するように作動される。他方の電気機械的微小送達システム 100 は約6カ月後にトランスマッター 170 により作動させることができる。このようにして、牧場経営者は剤形の1回の投与で抗生物質の1年間の投与基準の利益を享受できる。同様に、ワクチンの初期用量を移植直後に作動させる電気機械的微小送達システムの一つに配剤し、ワクチンのブースター用量を含有する他方の電気機械的微小送達システムは以後のこのようなブースターが望ましいかまたは必要な時点で作動させることができる。医薬の年間投与は動物の取扱いの頻度を低下させ、また薬物の効果を上昇させることにより大量の時間と経費の節減を可能にする。この装置はまた、旧来の拡散デバイスの持続期間をはるかに越える長期の処置期間を提供し、一方、宿主毒性、治療量以下の薬物レベル、寄生虫殺滅剤に対する抵抗性、およびタキフィラキシーの問題を解消する。

【0040】電気機械的微小送達システムは、多くの異なる実施態様に形成することができる。たとえば、図3

には、全体を 200 として指示し、細長い管状のハウジング 204 を有する電気機械的微小送達システムが示されている。ハウジングの内部には中央コンパートメントまたはベシクル 208 および複数個の他のベシクル 212 が図に示すように、中央ベシクルの周囲に環状に配置される。ベシクル 208 および 212 はハウジング 204 の実質的に全長に沿い互いに全体的に平行して伸展し、ハウジングの上端 204a に開口部を包含する。複数個の破壊可能部分 216a を有するカバー 216 がハウジング 204 の上端 204a 上に配置され、ベシクルの開口部を覆うが、適当な圧力がベシクルの内部からカバーに供給された場合には同様に破壊されて、ベシクルの内容物の放出を可能にする。ベシクル 212 は全体的に同じサイズで示されているが、異なる量の薬物の送達を可能にするために異なるサイズおよび形状のベシクルを提供することもできる。

【0041】ハウジング 204 にはまた、底部コンパートメント 220 が包含され、ここには電池 224、マイクロプロセッサー 228 たとえば A S I C およびタイミング回路 232 が配置される。コンパートメント 220 はベシクル 208 および 212 から、複数個の点火式気体発生ビーズ 240 が設置される床部または基板 236 によって分離される。回路成分 224、228 および 232 は図2の実施態様について説明したのと同じ様式で予めプログラムされた投与基準に基づいて点火式気体発生ビーズ 240 を選択的に発火させる。

【0042】各ベシクル 208 および 212 中には、それらの底部近くにピストンまたはプランジャー 244 が配置される。プランジャー 244 の側表面は、相当するベシクルの側壁の内部に合致し、滑合して、プランジャーがベシクル内で気体の圧力によって上方に押し上げられると、それはベシクル内に含まれる薬物組成物をハウジングの外に押し出すような形状とする。プランジャー 244 は点火式気体発生ビーズ（または他の幾何学的形状）240 の活性化によって相当するベシクル内を上方に押し上げられる。薬物組成物が気体自身によってベシクル 208 の外に押し出される場合にはもちろん、プランジャー 244 を使用する必要はない。

【0043】プランジャー 244 はポリウレタン、合成ゴム、シリコングリース、ペトロランタム、パラフィン、蜜蠟またはベシクルの内部に緊密に適合し滑動可能な他の材料で作成されるのが有利である。ハウジング 204 の実例は、剛体に成型できるポリマー（ポリカーボネート、A B S、ポリエチレン、または他の非弹性熱可塑性または熱硬化性樹脂）から作成されてもまた金属で形成されてもよい。

【0044】電気機械的微小送達システム 200 は、多数のベシクル 208 および 212 が投与すべき医薬の多数の用量を保持できる点で有利である。たとえば、月ベースで投与量の変更を所望の場合でも、電気機械的微小送

達システム 200 は付加的な剤形の移植または他の方法での適用を必要とすることなく 1 年以上も薬物を提供することができる。

【0045】本発明の方法による様式で薬物を投与するためには、他の電気機械的微小送達システムを採用することもできる。たとえば Jacobsen らの米国特許第 5,603,354 号（本発明の譲受人に譲渡された。この引用によって本明細書に導入される）に記載されている容量測定ポンプが利用できる。同様に、米国特許第 5,618,269 号に開示されている圧力駆動性の付着可能な局所液体送達システムおよび米国特許出願第 08/434,463 号に開示されているピストン作動性の付着可能な局所液体送達システム（両者とも Jacobsen ら）も本発明によって薬剤（単数または複数）を送達するために使用することができる。

【0046】図 4 には、各用量の送達後一次速度減衰に従う本発明の原理により採用される投薬方法を表しているグラフを示す。例示の目的で、グラフにはハエの殺滅に用いられる耳タグデバイスの形状において利用可能な薬剤の量を示す。

【0047】実線 304 で表わされる第一の薬剤の初期用量 300 がハエの殺滅のために提供される。ここでは動物の耳にクランプで止める耳タグとして示すが、本技術分野の熟練者には自明のように、このデバイスは移植しても、胃内に配置しても、また他の領域に配置されてもよい。さらに、第一の薬剤の参照は、微小送達システムのコンパートメント内の内容を限定する意味として考慮すべきではない。2 種もしくはそれ以上の薬剤を同時に投与のために微小送達デバイスの 1 つのコンパートメント内に配剤することもできる。

【0048】図 4 に示すように初期用量は約 1400 mg である。しかしながら、本技術分野の熟練者には自明のように、この量は使用する薬剤、動物の種類およびサイズ、ならびに疾患の両者に依存する。例示の目的で、このような目的で使用できる多くの寄生虫の中で本技術分野の熟練者に周知の寄生性のハエの侵入に対する処置を取り上げる。約 30 日後に、第一の寄生虫殺滅剤 304 のレベルはほぼ有効閾値 308 近くに低下する。第一の薬剤 304 の付加量の提供ではなく、電気機械的微小送達システム（図 2 または図 3）は、312 で示した投与量を提供するためコンパートメントまたはベシクルからの第二の薬剤 310 の排出を作動するようにプログラムされる。図 4 に示すように、1400 mg の第二の薬剤が、第一の薬剤 304 で殺滅されなかった寄生虫を殺滅するために提供される。

【0049】第二の薬剤 310 がその有効閾値 308 に低下した時点で、第一の薬剤 304 のレベルを 1400 mg にまで戻すのに十分な量の第一の薬剤 304 が電気機械的微小送達システムにより再び提供される。標的用量を要する第一の薬剤 304 の量は第一の用量からの第一の薬

剤が残留するので初期用量に到達するのに要する量よりも少ない。すなわち各薬剤の第二およびそれ以後の投薬は通常、より少ない量で、または薬剤レベルが宿主毒性の危険のあるレベルまで上昇するのを防止するのに十分な期間遅延させて行うことができる。図 4 に示すように、初期用量以後は、各薬剤について約 900 mg の用量が用いられる。

【0050】上述のように薬剤を循環させることにより、かなりの利点が達成される。第一に重要な点は、循環が標的寄生虫における寄生虫殺滅剤に対する抵抗性の発生を防止することである。寄生虫の侵入を排除するために十分有効閾値以上の少なくとも 1 種の薬剤が常に存在する。2 種の循環薬剤が通常は薬剤に対する抵抗性の発生を伴う治療量以下の薬剤レベルで存在することによる多世代の寄生虫の代謝回転は防止される。このようにして、抵抗性は実質的に排除される。

【0051】循環のさらに他の利点は、薬剤の反復する補充が宿主の総薬剤暴露を最小限に保持することである。図 4 に示すように、1 個のデバイスの適用によって動物に約 5 カ月間の有効な処置が提供される。同様の処置パターンを慣用の剤形、たとえば従来の拡散デバイスで達成するためには、牧場経営者、管理者等は動物を集め、5 カ月毎にまたは周期的に繰り返し拡散型デバイスで第一または第二の薬剤による処置を行うことが要求される。多数の動物を取り扱う場合には、このような操作に要する時間と経費は莫大なものである。

【0052】図 4 A には図 4 のグラフにより示される投薬方法を実行するために用いられる方法のフローチャートを示す。初期工程 320 は動物へのデバイスの適用により行われる。デバイスは首の周りに付着させても、また耳タグもしくは局所処置を与える類似のデバイスとしてもよく、また動物の耳等に移植するか、または反芻動物の反芻胃に維持させるために経口投与して、薬物を血流中に提供することもできる。

【0053】第二工程 324 は、薬剤の有効閾値を越えるのに十分な量の第一の薬剤の初期用量を提供することによって達成される。これに続いて、第一の薬剤が有効閾値以上のレベルにある間に第二の薬剤の初期用量を提供する第三の工程 328 が行われる。

【0054】第四工程 334 は第二の薬剤が動物の体内に第二の薬剤の有効閾値以上に残留している間に、第一の薬剤の第二の用量を供給することによって行われる。第一および第二の薬剤の有効閾値は多くの場合異なることは本技術分野の熟練者には自明の通りである。しかしながら、参照を容易にするために、2 種の薬剤の有効閾値は同じであるように示してある。

【0055】336 に表示したように、投薬パターンは予め定められた期間たとえば 6 カ月間継続できる。通常電気機械的微小送達システムが使用される実際の期間は寄生虫の侵入パターンならびに電気機械的微小送達システム

ム中に保持される第一および第二の薬剤の量に依存する。

【0056】図4のグラフには第一および第二の薬剤が交互にそれらの有効閾値以下に低下する場合を示したが、本技術分野の熟練者には自明のように所望の投薬パターンは処置の全期間を通じて両薬剤をそれらの有効閾値以上に保持することである。したがって、第一および第二の薬剤を1カ月のベースで交替させるのではなく、投薬を2週間隔のベースで行うこと、またはより大用量を供給することも可能である。しかしながら、このような用量は拡散型デバイスによる投与に伴う危険の可能性がある用量より十分低いものでなければならない。

【0057】2週間隔の投薬を選択する場合にはさらに多数のコンパートメントが使用されるが、第二およびそれ以後の各薬剤の用量は、各一次速度曲線の頂部に示される薬剤レベルをもたらすより実質的に低い必要があることから、用いられる各薬剤の総量は比較的類似することになる。

#### 【0058】

##### 【実施例】実施例1

図4および4Aのグラフおよびフローチャートに従い、ペルメスリンおよびクロルピリフィオス殺虫剤を図2および2Aの電気機械的微小送達システム100に配剤し、外部寄生虫たとえばツノサシバエの制御のために、動物の耳に耳タグとして付着させる。殺虫剤は、溶媒、ポリマーおよび1カ月の期間にわたって排出される用量の遅放性放出に必要な他の添加物を配合して処方される。ペルメスリンの第一の用量は利用可能なペルメスリンの量を有効閾値以上に上昇させるのに十分な量で供給される。利用可能なペルメスリンの量に一次速度減衰曲線を適用して、ペルメスリンが、1カ月間有効閾値以上に止まるように処方される。同様に、電気機械的微小送達システム100はクロルピリフィオスの有効閾値以上の薬剤レベルをもたらし、1カ月間有効閾値以上に維持するのに十分な量を放出するようにプログラムされる。電気機械的微小送達システム100は、ペルメスリンの第一の用量が放出されて4週後にクロルピリフィオスの最大用量を保持するコンパートメントを作動させる。

【0059】クロルピリフィオスの第一の用量が放出されて4週後に、電気機械的微小送達システムは再び、ペルメスリンの付加的用量を放出させるために、その薬剤を含有するコンパートメントを作動させる。初期のペルメスリン用量からのペルメスリンの残留量のため、第二のペルメスリン用量は第一にペルメスリン用量の一部分とされることになる。図4によれば、第二のペルメスリン用量は初期のペルメスリン用量の約65%である。したがって、電気機械的微小送達システムは、個々のコンパートメントが第一および以後のすべての用量を放出するようにプログラムされる。

##### 【0060】第一および第二の薬剤の交互の投薬を8個

のコンパートメント108 それぞれが空になるまで継続することによって、電気機械的微小送達システム100は寄生虫の侵入を防止する用量を6カ月間提供する。これは単一のデバイスの適用により行われ、牧場経営者または管理者に時間と経費の節減を可能にし、一方、両薬剤を宿主毒性の誘導の可能性があるレベル未満に保持することを可能にする。さらに有害生物殺滅剤の連続的な補充および交互の交替では、耐性の発生に必要な致死量以下の殺虫剤への暴露という条件下における多世代寄生虫の代謝回転を防止するので耐性の発生はほぼ消失する。本発明によれば本明細書で用いられる交互の交替には両者が交互の順序たとえばA-B-A-B・・・、または他のある種の組合せ、たとえばA-A-B-A-A-B-A-B-B・・・のような予め定められた期間内の寄生虫等の脅威および侵入を最も効率的に最小限とし、一方では、動物に対する毒性の危険を最小限にするのに望ましい組合せが含まれることを認識することが重要である。

【0061】図5を参照すれば、本発明による微小送達デバイスにより採用される他の投薬操作のグラフが示されている。第一薬剤の初期の第一用量400は実線404によって示されるレベルで提供される。第一の薬剤の初期の第一用量400は約1400mgである。この量により、動物上または耳タグのようなデバイスの形態上で利用可能な第一の薬剤量は約60日間、有効レベル408以上に維持される。

【0062】第一の薬剤の放出から約1カ月後に、点線416で示す第二の薬剤の初期用量412を放出させる。放出される第二の薬剤416の量も1400mgであり、第二の薬剤の有効閾値未満に低下するには約60日間を要する。参照を容易にするため、第二の薬剤の有効閾値は、第一の薬剤の有効閾値208と同じとして示す。放出される薬剤の量および投薬からその薬剤の治療下レベルへの低下までの間の期間の決定に各薬剤の有効閾値を考慮しなければならないことは本技術分野の熟練者には自明の通りである。

【0063】図4における投薬基準とは異なり、各投薬で送達される薬剤の量は同一に保持される。すなわち、第一の薬剤のレベルは500mgに低下しているので、220で示すように1400mgの第二の用量が提供されると、治療的に利用可能な薬剤は1900mgになる。同様に、424で示すように全1400mg用量の第二の薬剤の使用により、第二の薬剤のレベルにも類似の上昇が達成される。

【0064】図5には、428で指示するように、第一の薬剤の第三の用量も示す。第三の用量428も1400mgであり、それにより第一の薬剤の量は2000mgをわずかに越えるピークに達する。2種の薬剤は、第一の薬剤については432、第二の薬剤については436で示すように、いずれも一次速度減衰により消失するかまたは分

解する。

【0065】以後の各投薬により動物における薬剤レベルの上昇が達成されるような薬剤の投薬には、数種の方法を有利に使用することができる。第一に、目的が電気機械的微小送達システムの製造の単純化である場合は、そのシステムが各コンパートメントに第一の薬剤の同量を含有するように製造される。同様に第二の薬剤を含有する各コンパートメントにも同量の薬剤を含有させる。すなわち、電気機械的微小送達システム 100 または 200 は第一のおよび第二の薬剤を交互のパターンで放出するようにプログラムすることができる。第一および第二の薬剤の蓄積を防止するために、各薬剤の第二の用量以後の投薬は、すべて単に遅延されることになる。逆に、このシステムは第一および第二の薬剤の異なる量を含有する多様なコンパートメントで製造され、電気機械的微小送達システムは通常、最初に投与される各薬剤の高用量が予め充填される投薬基準にしたがって放出されるようにプログラムすることができる。別法においては、図 5 に示すように投薬レベルによって達成される段階的な增量が、投薬と侵入パターンの間の関係を改良するために用いられる。たとえば、特定の寄生虫の侵入が特定の月または期間に一般的である場合は、電気機械的微小送達システムはその侵入時期に薬剤の一方または両者のとくに高用量を含有するコンパートメントが放出されるようにプログラムすることができる。侵入時期以後の投薬は、高レベルの進入のない時期の所望のレベルに戻るように修正される。

【0066】投薬パターンにはもちろん、単一の薬剤を使用することもできる。図 5 から本技術分野の熟練者には自明のように、送達されるいずれかの薬剤は、薬剤の用量を最小限に維持する一方、その有効閾値以上の利用可能な薬剤量を保持させるように周期的に投与することができる。このような様式で、薬剤の利用可能な量は抵抗性の発生に必要な治療下レベル以上に維持されるので、抵抗性の発生は著しく低下する。

【0067】次に図 5 A を参照すれば、これには図 2 ないし 3 に示したような微小送達デバイスの使用を表すグラフが示されている。デバイスは 504 に指示した侵入時期に各薬剤を相関させて各薬剤の治療的に利用可能な量を選択的に制御するために使用される。実線 512 で示される第一の薬剤の初期用量 508 は 1400 mg であり、第一の薬剤についての有効閾値 514 は 700 mg である。すなわち第一の薬剤 508 は約 30 日後に有効閾値 514 に低下する。

【0068】点線 516 によって指示される第二の薬剤が提供される。その初期用量 520 は 1400 mg であり、第二の薬剤 516 は第一の薬剤と同じ有効閾値 514 を有する。第二の薬剤 516 の初期用量 520 は第一の薬剤 512 の初期用量 508 の約 15 日後に提供される。

【0069】第一の薬剤 512 の第二の用量 524 は、30

日後に提供される。第一の薬剤 512 について利用可能なレベル 1400 mg を達成するための第二の用量 524 は 700 mg である。

【0070】約 45 日目に、第二の薬剤 516 の第二の用量 528 が提供されることになる。第二の薬剤 516 の第二の用量 528 も 700 mg であり、それにより第二の薬剤の利用可能なレベルは約 1400 mg に復する。

【0071】第一の薬剤 512 の第三の用量 532 は、60 日後に提供される。60 日目はまた特定の寄生虫の通常の侵入時期 504 のほぼ開始時期にも当たるので第一の薬剤 512 の第三の用量 532 は初期用量 508 と同じ 1400 mg に增量される。第一の薬剤 512 の第三の用量により約 2100 mg のレベルが達成される。この薬剤レベルの上昇は高レベルの侵入時期に動物が寄生する危険を低下させることになる。

【0072】第二の薬剤 516 も、その第三の用量 536 の投与時にはより大量に放出され、そのレベルは約 2100 mg に上昇する。各薬剤のレベルはそれぞれ、第一および第二の薬剤 1400 mg の第四の用量 540 および 544 の提供により約 2450 mg に上昇する。

【0073】侵入時期前の薬剤レベルに戻すため、各薬剤についての第五の投薬 550 および 554 は各薬剤の第四の投薬 540 および 544 から約 60 日を置いて行われる。第一の薬剤は一過性に有効閾値以下に低下するが、第二の薬剤は完全に治療レベルを維持し、必要量をカバーしていることに留意することが重要である。さらに図 5 A に例示するように各薬剤のレベルは 30 日毎に約 50% に低下している。すなわち、たとえば用量 540 は 80 日目に第一の薬剤のレベルを 2450 mg に上昇させるが、これは 110 日目には約 1225 mg に、140 日目には約 612 mg に低下する。第一の薬剤 512 の第五の用量 550 は 790 mg であり、第二の薬剤 516 の第五の用量 554 と同じである。以後の処置では用量 700 mg が提供される。

【0074】すなわち、電気機械的微小送達システム 100 または 200 を使用する方法は、使用者が利用可能な薬剤レベルを侵入パターンと相関させて制御することを可能にすることが明らかである。注意深い計画により、使用者は効果が最大になる最小量の薬剤を投与することができる。これは、所望の投薬レベルを達成するための各コンパートメントの放出のタイミングの調節、または各コンパートメントに含まれる第一もしくは第二の薬剤の量の調整ついで予め定められたパターンでのコンパートメントからの送達の作動によって達成できる。一方の薬剤の第一の量が初期用量として送達された場合、その薬剤の有効レベルの維持は、その薬剤の第二のおよび以後の投薬において第二のより少量の用量を適用するか、または、同一の容量を提供し次の送達までの時間を延長することによって実行することができる。同様に、送達される薬剤のレベルは、送達する薬剤の量の変更および

／または薬剤を送達するタイミングの変化により寄生虫の侵入の季節的変動に相当して修正することができる。

【0075】以上、主として動物の寄生虫の制御に関して説明したが、本技術分野の熟練者には自明のように、本発明には多様な医薬的応用が考えられる。すなわち、たとえば微小送達デバイス 100 または 200 は、医薬をそれらの効果が最大になり、一方有害な副作用または他の問題を最小限にするパターンで提供するようにプログラムすることができる。さらに、微小送達デバイスは患者に移植または付着させることができるので、薬剤は最も効果的なサイクルで送達され、一方、患者の相対的移動性は許容される。すなわち、本発明の原理は、動物における寄生虫の制御の場合と同様にヒトにおける医薬的適用にも等しく適用可能である。

【0076】次に図6には本発明の微小送達デバイスによって利用可能な交互投薬操作を示す。3種の薬剤はそれぞれ 604、608 および 612 が動物に提供される。しかしながら、2種またはそれ以上の薬剤が同時に十分な量で存在すると、処置された動物は有害な副作用を発症することになる。副作用の種類および程度は提供された薬剤の量に依存することは本技術分野の熟練者には自明の通りである。

【0077】有害な副作用を防止するため、第一の薬剤 604 は初期用量 620 で動物に供給される。提供された用量に基づき、第一の薬剤 604 の全身レベルは、時間間隔Aのうちに副作用を発症することなく第二の薬剤 608 を導入できるレベルに低下する。すなわち、電気機械的微小送達システム 100 (図2および2A) または200 (図3) は時間間隔Aのうちに第二の薬剤 608 の初期用量 624 を放出するようにプログラムされる。

【0078】一次速度曲線に従い、第二の薬剤 608 は時間間隔Bのうちに第三の薬剤 612の初期用量 628 の導入が可能な十分に低いレベルに低下する。第三の薬剤 612も第一の薬剤 604 の第二の用量 632 が導入される時点Cまでに消失する。それぞれ第一、第二および第三の薬剤 604、608 および 612 の交互の投薬は、薬剤の送達の必要がもうなくなるまで、または電気機械的微小送達システム 100 または 200 が完全に枯渇するまで継続できる。

【0079】本明細書に記載され参考のため導入される米国特許第5,603,354号に開示されている電気機械的微小ポンプのようなさらに他の微小送達システムも本発明によって採用することができる。図7には、内部に細長い空洞部が形成された全体的に細長いハウジング 774 を含む、米国特許第5,603,354号に開示された容量測定ポンプの透視図を例示する。ハウジング 774 は例示的に、金属または硬質プラスチックで作成された外殻 712 および殻 712 に対して配置される内部充填部から形成され、その内部には中央に形成された空洞部を有する。充填部も同様に金属または硬質プラスチックとすること

ができる。

【0080】ハウジング 774 の一端には、たとえばラテックスゴム、シリコンゴムまたはナイトライドゴムで作成された弾力性シート材料 720 が配置される。シート材料 720 はハウジング 774 のその末端を充填し、空洞部に沿って配置される開口部 724 による以外のハウジング外部と空洞部の間の連絡を防止する。

【0081】注入ダクト 728 は全体的にシート材料 720 に隣接するハウジング 774 内に形成されて空洞部と連絡し、排出口ダクト 732 も同様にハウジング内に形成され、その他端において空洞部と連絡する。導管 736 および 740 はそれぞれ、ダクト 728 および 732 を液体ソース 744 および液体シンク 748 に連結する。逆止め弁 752 および 756 がそれぞれ導管 736 および 740 内に配置され、液体が液体ソース 744 から空洞部に流れて逆流は防止され、液体が空洞部から液体シンク 748 に流れ逆流は防止されることになる。液体ソース 744 は任意の液体ソースとすることが可能で、患者に投与される液体の瓶を包含するIV投与セットと同様に、液体シンク 748 に液体をポンプで送れることが望ましい。この場合液体ソース 744 は瓶であり、液体シンク 748 は液体を受容する患者である。もちろん以下の説明からさらに明らかになるように、この液体ポンプは様々な環境で使用することができる。

【0082】細長いシャフトまたはプランジャー 760 はシート材料 720 の開口部 724 内に配置され、それは少なくとも部分的にハウジング 774 の空洞部内に延長される。シャフト 760 は円形の断面図を有し、シャフトは開口部 724 と空洞部内を前後に往復式に移動できるように空洞部の断面よりもわずかに小さい周囲を有する。開口部 724 は好ましくはシャフト 760 の断面の形状に類似の形状とし、好ましくはシャフトを完全に取り囲んで包み込み括約性のシールを形成して空洞部からの液体の漏出を防止するように、サイズを同一またはわずかに小さくする。開口部は弾力性シート材料 720 内に形成されるので、それらの形状は同一ではなくても開口部はシャフト 760 の形状に合致する。本技術分野の熟練者には自明のように、さらに形状が異なるとシールの効果は低下することになる。

【0083】シャフト 760 の遊離端にはバンパーパッド 764 が配置される。コイル状バネ 768 がハウジングの外部に位置するシャフト 760 の部分の周囲に配置され、バンパーパッド 764 がハウジングから外側に外れないように偏向力を与える。

【0084】ハウジング 774 の頂部には支持バー 772 を搭載させて、そこから前方に延長させ、制止突起 776 をバー 772 上に滑動可能に搭載させ、バーに沿って前方および後方に滑動できるようにする。制止突起 776 中にはセットスクリュー 780を提供して、制止突起のバー上の位置をセットまたは固定される。制止突起 776は

下方に、バンパーパッド 764 が移動可能な経路上の位置まで延長され、バンパーパッドしたがってシャフト 760 が制止突起の位置を越えてハウジング 774 から外れることを防止する。バンパーパッド 764 は、バンパーパッド 764 およびシャフト 760 がハウジング 774 からさらに外側に動くことを妨げられていることを例示するために、制止突起 776 の下部端に對面した位置で静止させてある。制止突起 776 のセットスクリュー 780 によるセッティングが、ハウジング 774 の空洞部の内部でのシャフト 760 のストロークもしくは可動域を決定する。

【0085】駆動機構 784、たとえばソレノイドまたはモーターはハウジング 774 の前面に配置され、ソレノイド駆動コア 788 が図に示すようにバンパーパッド 764 の方向に伸展している。駆動機構 784 を作動させると（たとえば、ソレノイドに電流を通して）、駆動コア 788 はバンパーパッド 764 の方向への移動を生じ、それと噛み合い、バンパーパッドおよびシャフト 760 をハウジング 774 の方向に動かし、その結果、シャフト 760 はさらにハウジングの空洞部内に移動する。駆動機構 784 を停止させると、駆動コア 788 は駆動機構 784 内に引き込まれ、コイル状バネ 768 はバンパーパッド 764、したがってシャフト 760 をハウジングから外側にバンパーパッドが制止突起 776 に接触するまで移動させる。駆動機構 784 を交互に作動、停止させると、シャフト 760 のハウジング 774 の空洞部内での往復運動が生じる。

【0086】駆動機構 784 の作動は、マイクロプロセッサー 790、たとえば石英オシレーターのようなタイミングデバイス 792 を採用する ASIC によって制御される。マイクロプロセッサー 790 は、所望の投薬基準をプログラムするファームウェア／ソフトウェアを有する集積回路を包含することが好ましい。したがって、液体ソース 744 中に含まれる薬剤は、駆動機構 784 の作動により、投薬基準によって決定され、マイクロプロセッサー 790 によって制御されるように、液体シンク 748（通常は患者）にポンプで輸送される。本発明の他の実施態様について本明細書に説明したように、投薬基準すなわちマイクロプロセッサー 790 の制御は、伝達されレシーバ 794 によって受信される遠隔シグナルで代替することもできる。

【0087】操作に際し、シャフト 760 がさらに空洞部内に移動すると空洞部内の液体は導管 740 に強制排出され、逆止め弁 756 を経由して液体シンク 748 に入る。シャフトが引っ張られるかまたは空洞部の外に移動されると、空洞部内に陰圧を生じて、液体 744 が逆止め弁 752 を経由して空洞部内に引かれる。シャフト 760 の往復運動が継続されることにより、液体ソース 744 から液体シンク 748 への液体のポンプによる汲み出しが行われる。

#### 【0088】実施例2

本例では、図7に例示されたポンプ 774 のような電気機械的微小送達システムにより、メチルカルビトールもしくは他の溶媒中60%w/w溶液として処方された外部寄生虫殺滅剤、ペルメトリンの維持用量 10~200μl/日がイヌまたはネコの毛および皮膚に自動的に送達される。1日に送達される容量（μl）は動物のサイズおよび問題の寄生虫の感受性によって決定される。大部分の場合、ノミおよびダニが標的寄生虫である。維持用量は、寄生虫殺滅剤の最小量で高レベルの寄生虫制御が提供されるように選択される。以前に処置されていない動物では、処置の最初の日に初期負荷用量を与えることが、多くの場合、望ましく有利である。負荷用量は通常、100~1500μl の間で変動する。負荷用量は宿主動物上の寄生虫殺滅剤のレベルを急速に致死量の範囲に上昇させ、したがって不快な寄生虫の急速な殺滅を提供し、宿主動物に急速な安泰を提供する。ついで維持用量が、数週から1年までの長期間にわたり許容されるレベル（>80%の効果が通常望ましい）で寄生虫の侵入を制御するのに十分なレベルで維持される。負荷用量およびすべての維持用量に十分な薬剤が、プログラムされた用量を配剤する電気機械的微小送達システムの貯蔵部容器に包含される。

#### 【0089】実施例3

本明細書に記載され引用により導入された図7に例示の電気機械的微小ポンプののような電気機械的微小送達システムの、外部寄生虫および内部寄生虫両者の制御のための長期の自動的な局所送達における使用および応用が開示される。この好ましい実施態様においては、寄生虫殺滅剤は適当な溶媒たとえばメチルカルビトール、Dowano 1 またはヘキシレンギリコールに溶解させたペルメトリンとイベルメクチンの配合剤である。ペルメトリンは60%w/wの濃度で、イベルメクチンは1%w/wの濃度で存在させる。配合処方は、実施例2に開示されたようにして投薬されるが、標的寄生虫のスペクトルは外部寄生虫（たとえば、ノミおよびダニ）および、たとえば最終的には致命的な心臓糸状虫病の原因になる組織段階のDirofilaria immitis の幼虫のような内部寄生虫の両者を包含するように拡大される。一部の感受性の胃腸管寄生虫もこの処方によって制御されるが、胃腸管寄生虫（たとえば、鉤虫、回虫および鞭虫）の改良された制御はイベルメクチンをミルベマイシンオキシムに置換することによって達成される。イベルメクチンおよびミルベマイシンのクラスの寄生虫殺滅剤に対するDirofilaria immitis の著しい感受性により、Dirofilaria immitis の100%駆除が達成される。電気機械的微小ポンプ薬剤送達システムは動物管理者を頻回の手作業での投薬から開放し、投薬が適正な時間に適正な量で行われることを保証する。これは動物に中断されない薬物の適用を提供し、頻回に繰り返し手作業での投薬に際して必然的に起こる

人的エラーによる寄生虫の侵入の可能性を排除する。

#### 【0090】実施例4

本例では、電気機械的微小送達システムが、肺血栓症を招く深部静脈血栓症の防止のための抗凝固剤エノキサバリンナトリウムの自動投与に使用される。電気機械的微小ポンプは 60 mg のエノキサバリンナトリウム含有滅菌溶液 0.6 ml/日を送達するようにプログラムされる。この薬剤は2回の分割用量に分けて留置カテーテルまたは新たに挿入した小ゲージ皮下注射針により皮下に投与される。通常、投薬は12時間置きに行われる。十分な薬剤溶液が輸液セットの交換のための局所医薬プロトコールに応じて2~6用量(1~3日)分、付着させた薬剤貯蔵部に包含される。貯蔵部が空になったならば、全アッセンブリーを外し、新しいアッセンブリーを装着してスイッチを入れる。与えられた薬剤送達デバイスの使用期間は現在では留置カテーテルの有効期限によって限定

される。長期間のカテーテルの使用が使用が許されるよう留置カテーテル技術が進歩すれば、薬剤送達技術は数カ月間の自動使用が完全に可能になる。精密かつ正確な機器レベルを提供する小さな軽量の安価な電気機械的微小ポンプを用いる非経口抗凝固剤送達の自動化は、患者は経費の高くつく病院環境を離れても機器レベルの正確度および精密度が提供され、自宅に帰っても治療の質が損なわれることはない。

#### 【0091】実施例5

望ましくない塞栓および血栓(すなわち、血餅)を酵素的に分解するタンパク性血栓溶解剤の投与は電気機械的微小ポンプによって容易に達成される。生命の危険の可能性がある冠動脈血栓または肺塞栓の処置に臨床的に有用な3種の血栓溶解剤を以下の表に掲げる。

【表1】

疾患	血栓溶解剤		
	ウロキナーゼ	ストレプトキナーゼ	T P A
冠動脈血栓 (カテーテルによる直接冠動脈点滴)	4 ml/分 2時間	10 ml 塩 一ついでー 1 ml/分 1時間	6 ml/分 1分 一ついでー 1 ml/分 54分 一ついでー 0.33 ml/分 2時間
肺塞栓 (静脈点滴)	1.5 ml/分 10分 一ついでー 0.25 ml/分 12時間	0.5 ml/分 30分 一ついでー 0.1 ml/分 24~72時間	0.83 ml/分 2時間

いずれの場合も薬剤貯蔵部には所望の血栓溶解剤溶液を充填する。ついで電気機械的微小ポンプは、表内に特定の指示に合致する予めプログラムされた速度で貯蔵部から溶液を送達する。これらの薬剤の場合はすべて所要の送達速度は遅く持続時間は短いが、多くの場合、治療的基準が進歩するに従って時間的な修正が要求されるようになる。予めプログラムされた電気機械的微小ポンプは与えられた薬剤の正しい投薬基準での送達を保証し、担当医師によるエラーの可能性を低下させ、緊急時における治療の開始を実質的に促進する。電気機械的微小ポンプの利用はまた、血栓溶解療法を、医療補助者および他の緊急医療担当者が病院への輸送時に信頼できる治療を開始することができる分野に拡大した。

#### 【0092】実施例6

本例では、長期間にわたる非経口投与を必要とする薬剤および有益物質の送達のために電気機械的微小ポンプまたは他の電気機械的微小送達システムを採用する。これらの薬剤は化学的には、タンパク質、ペプチド、オリゴヌクレオチドおよびDNAとして分類される。これらの化学的分類に含まれる薬剤の例には、ワクチン、遺伝子療法剤、および有益な薬理学的作用を有し、遺伝子工学技術により製造される天然に存在するタンパク質がある。電気機械的微小ポンプには、以下の一般的な投薬基準の送達を容易にプログラムすることができる。

【表2】

薬剤	投薬基準
エポエチン $\alpha$ (Epogen—商標)	0.5~0.7 ml 隔日
フィルグラスチン (Neupogen--商標)	0.93~16.33 ml/日 2週間
インターフェロン $\alpha$ -2a (Roferon-A—商標)	0.5~1 ml 24週間
ワクチン (タンパク質抗原)	<50 $\mu$ l/日、2~12週間 (連続的または連続バターンでのパルスの組合せ)
受容体遺伝子をコードする プラスミドDNA	各ボリヌクレオチドの細胞 取り込みを最大にするよう にプログラム

電気機械的微小ポンプは与えられた薬剤から至適応答を達成するプログラムを可能にする点で実質的な利点を提供する。その小さなサイズと軽量は、患者が歩行可能性を維持しながら精巧な慢性薬剤投与を受けることを可能にする。多くの場合、治療施設において看護を要求される患者が電気機械的微小ポンプの使用により、家庭、職場または他の選択された活動に復帰することを可能にする。

#### 【0093】実施例7

実施例7では、外因性インスリンの投与による糖尿病患者の血中グルコースレベルの正確な低下が、電気機械的微小ポンプの使用によって達成される。このようなインスリンの投与は、この疾患の有害な合併症、たとえば失明、臓器不全、皮膚潰瘍、および切断を要する四肢壊死の発症の防止に必要である。しかしながら、グルコースレベルは、意識の喪失および昏睡を生じる低血糖状態を発生させるほどには低下させないことも重要である。グルコースレベルを行き過ぎることなく適正レベルに低下させるのに必要なレベルの制御を達成するためには、1日に何回も血中グルコースレベルをモニタリングして、同時に投与するインスリンの量を調整することが要求される。モニタリングの頻度の上昇と用量の調整はこの疾患の有害作用の減少に直接関連する。目標は、連続的にインスリンレベルを制御するフィードバックを自動的に提供し、それにより患者を生理学的に補正された代謝状態に置くグルコースのモニタリングとインスリンの送達を糖尿病患者に提供することである。図7に開示されたような電気機械的微小ポンプは、このタイプの閉ループ薬剤送達システムにおける重要な要素である。

【0094】血中グルコースレベルの連続的モニタリングを提供できる数種のデバイスが、現在利用可能である。これらのデバイスは小さな移植されたプローブ/センサー内で起こる分光光度的吸収、もしくはグルコースの特異的な化学反応（大部分は酵素反応に基づく）の原理により、または皮膚を横切るグルコースの輸送を増進

させるイオン電気導入経皮デバイスの部分として作動する。これらのモニターはすべて、グルコースレベルに比例する電気出力シグナルを提供する。電気機械的微小ポンプはモニターからの出力シグナルのレベルに応答してインスリンを送達するようにプログラムされる。電気機械的微小ポンプとモニターが閉ループインスリン薬剤送達システムを構成し、このシステムは、正常な生理学をシミュレートし、糖尿病の有害な影響を実質的に消失させる連続的なグルコース感受性インスリン療法を提供する。

#### 【0095】実施例8

本例では、腫瘍の動脈血供給への化学療法剤の直接注入により標的組織（すなわち、腫瘍組織）に高濃度の薬剤を提供し、一方非標的組織における負担および随伴する望ましくない副作用を低下させる。このアプローチは慣用の化学療法的アプローチには通常反応しない肝臓癌（原発性の癌および非肝臓原発癌に由来する転移癌）の処置にきわめて有効である。図7に開示されたような電気機械的微小ポンプは、化学療法剤の腫瘍への直接的な動脈内注入を可能にする。化学療法剤の5-フルオロウラシル（5-FU）もしくは5-フルオロ-2-デオキシリジン（5-FUdR）を、肝動脈を介して連続的に動脈内注入することが望ましい。これらの薬剤の全身静脈内投与と比較すると、直接動脈内経路は、血中から肝臓および腫瘍への薬剤の取り込みを10~400倍に改善する。これは投与された薬剤の99%までが血中から取り込まれ、残りの微量が一般循環に入る残ることを意味し、その結果、化学療法の望ましくない作用を臨床的に著しく有意に低下させる。さらに腫瘍による薬剤の取り込みが許容される緩徐な注入として投与された場合には腫瘍内の薬剤濃度は周囲の正常肝組織の薬剤濃度より5~20倍高く、腫瘍への薬剤の優先的な標的化を示すことが記録されている。電気機械的微小ポンプの送達は以下のようにプログラムされる。

#### 【表3】

薬剤	投薬基準
5-FU	3~30 mg/kg/日 (4.2~42 ml/日)、2~>70週
5-FU d R	0.1~0.5 mg/kg/日、2~>70週

カテーテルを直接肝動脈に留置し、電気機械的微小ポンプに連結する。ポンプは外部に取換え可能または再充填可能な貯蔵部とともに搭載されるか、または再充填可能な貯蔵部とともに移植される。電気機械的微小ポンプは小さいサイズにより患者の歩行にはほとんど制限はなく、質の高い生活が可能であり、一方治療は外來患者に対する基準で提供される。

#### 【0096】実施例9

本例では、以下の表の内容により、電気機械的微小送達システムの抗生物質、抗ウイルス剤および抗かび剤の非経口的送達における有用性を証明する。これらの薬剤は数日から数週間の期間、静脈内投与を要求する。多くの他の薬剤も同様に、電気機械的微小ポンプから利益を享

受し、以下の表の内容は投与可能な薬剤の種類を限定もしくは制限するものではない。図7に例示された電気機械的微小ポンプのような電気機械的微小ポンプは、これらの薬剤の正確な投薬を提供する一方、患者は正常範囲の活動および高い質の生活、とくに雇用および家庭生活の維持を許容する完全な歩行が可能である。このポンプは、従来、患者に高い経費と正常なライフスタイルの完全な喪失を強いることになった医療施設（たとえば病院、クリニック、または他の入院施設）における投与を要求した薬物療法を、患者の日常生活に最小限の影響しか与えない低コスト治療に変換する。

【表4】

薬剤	投薬基準
イミペナム／シラスタチン	250~500 mg qid×10日 ポンプ速度：8~16 ml/時
セフトリアキソンナトリウム	500~2000 mg bid (30分注入) ×14d 0.4~1.7 ml/分、30分、bid×14d 注：一部の疾患（たとえば肺疾患）では数週間の治療が要求される
セフォキシチンナトリウム	1~2 g tid~qid、または連続注入 10 ml tid~10 ml qid (30分注入) —または— 30~40 ml/24時間連続注入
フォスカルネット	4~22 ml/時、IV注入、7~21日
アンフォテリシンB	6.3~12.6 ml/日、1~8週

【0097】以上の実施例では、電気機械的微小ポンプは患者の生体組織内に移植するか、または電気機械的微小ポンプは生体部分、たとえば四肢に装着することが望ましい。たとえば電気機械的微小ポンプは患者の腕に付着させ、その位置に接着剤、機械的付着（たとえば、可撓性の調節可能なアームバンド）またはその組合せで固定することができる。薬剤貯蔵部は貯蔵部が枯渇した場合の迅速な交換を容易にする敏速連結取付け用具によって電気機械的微小ポンプの注入口に連結する。同様に、IVセットを、電気機械的微小ポンプの排出口に連結することができる。現時点での医療実務においては、非経口的薬剤送達に用いられる使い捨て部品の交換は、交換までさらに長期間の使用例も報告されてはいるが、1~3日置きと指示されていてることに留意すべきである。本発明によれば、全部品が、所望により電気機械的微小ポンプを含めて、十分安価で使い捨てが可能である。したがって、医療実務担当者は薬剤および送達デバイスの両者の、各患者の個人的要求に最もよく合致する使用と

いう点で完全な融通性を獲得する。

【0098】使用する電気機械的微小送達システムとは無関係に、薬剤療法の提供の保証に責任のある臨床医は、確立された薬物動態学／薬力学的原理を利用し、デバイスによる至適投薬基準での送達をプログラムできることは、本技術分野の熟練者には自明の通りである。この情報によって、プログラマーは薬剤の放出時期を決定するのみでなく、選択された送達システムが特定の使用のための至適投薬基準を選択して様々な投薬レベルを提供するように選択的に制御することができる。

【0099】本発明は多数の殺虫剤、寄生虫殺滅剤およびMerck Indexに収載されている他の薬剤について望ましいものであるが、現時点では以下の薬剤が、以上述べた本発明の原理に従った投与にきわめて望ましいと考えられる。

クロルピリフオス  
ダイアジノン  
ペルメトリン

フィプロニル  
ピリミフォスメチル  
イベルメクチン  
ドラメクチン  
モキシデクチン  
昆虫成長調節物質  
エノキサバリンナトリウム  
ウロキナーゼ  
ストレプトキナーゼ  
T P A  
エポエチン $\alpha$   
フィルグラスチン  
インターフェロン $\alpha$ -2a  
ワクチン  
タンパク質抗原  
受容体遺伝子をコードするプラスミドDNA  
外因性インスリン  
5-FU  
5-FUdR  
イミペネム  
シラスタチン  
セフトリアキソンナトリウム  
セフォキシチンナトリウム  
フォスカルネット  
アンフォテリシンB  
アシクロビール  
【0100】以上、1種または2種以上の薬剤の自動投

薬のための装置を開示した。本発明の範囲および精神から逸脱することなく、多くの修飾を実施できることは、本技術分野の熟練者には容易に認識できる通りである。本発明の範囲は、前述の特許請求の範囲からなる。

### 【図面の簡単な説明】

【図1】薬剤が慣用の拡散法によって薬剤を放出するデバイスにより送達される場合の動物内部／表面における薬剤レベルの一次速度減衰を示すグラフ。

【図2】本発明による電気機械的微小送達システムの透視図。

【図2A】図2の電気機械的微小送達システムの部分破断側面図。

【図3】本発明による電気機械的微小送達システムの別の実施態様の等容の、破断、部分切断図。

【図4】本発明の装置により実施できる反復交互投薬方法において各用量の送達が一次速度減衰に従うことを示すグラフ。

【図4A】図4のグラフによって証明された投薬方法の実施のために使用される過程のフローチャート。

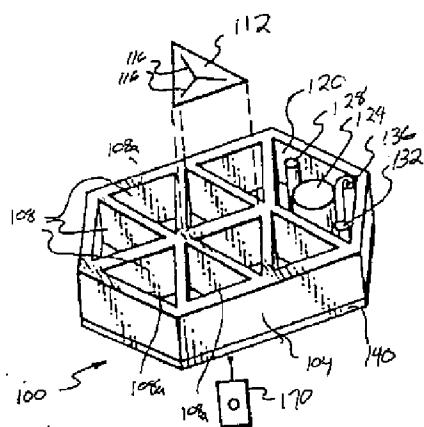
【図5】本発明の装置により実施される他の投薬操作のグラフ.

#### 【図5A】本発明に於ける装置によって実施される投薬操作の他のグラフ

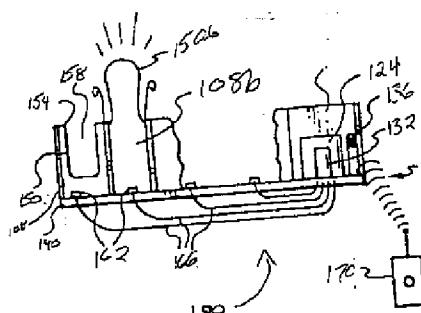
【図6】本発明の装置によって実施されるさらに他の投票操作の他のグラフ

【図7】本発明による他の電気機械的微小送達システムの透視図

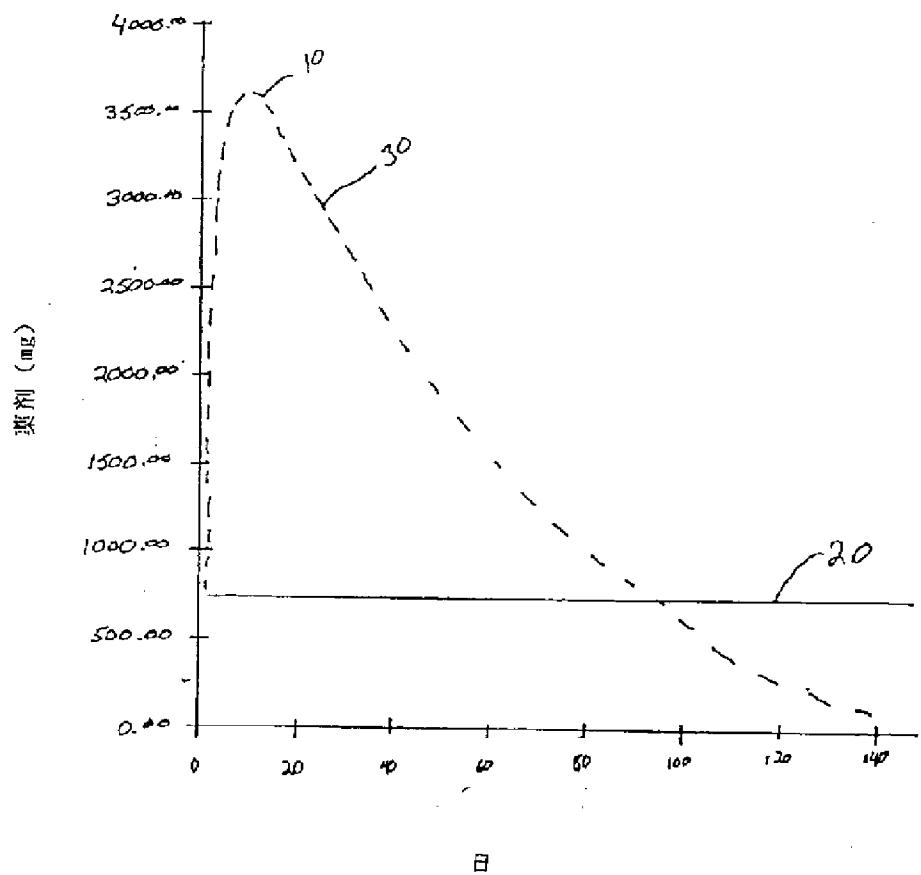
【图2】



【図2A】

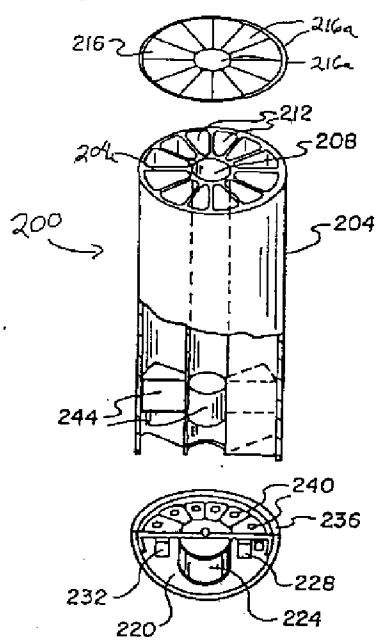


【図1】

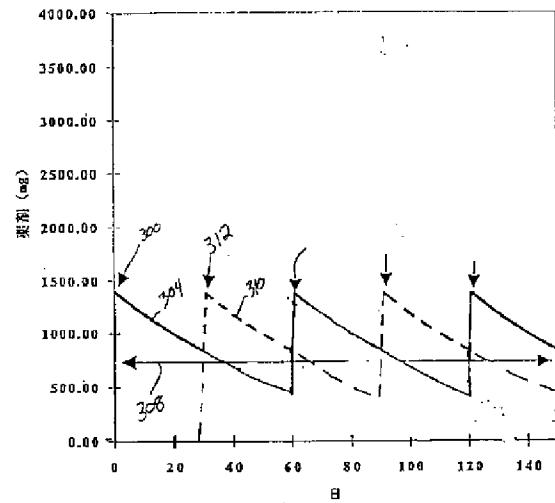


日

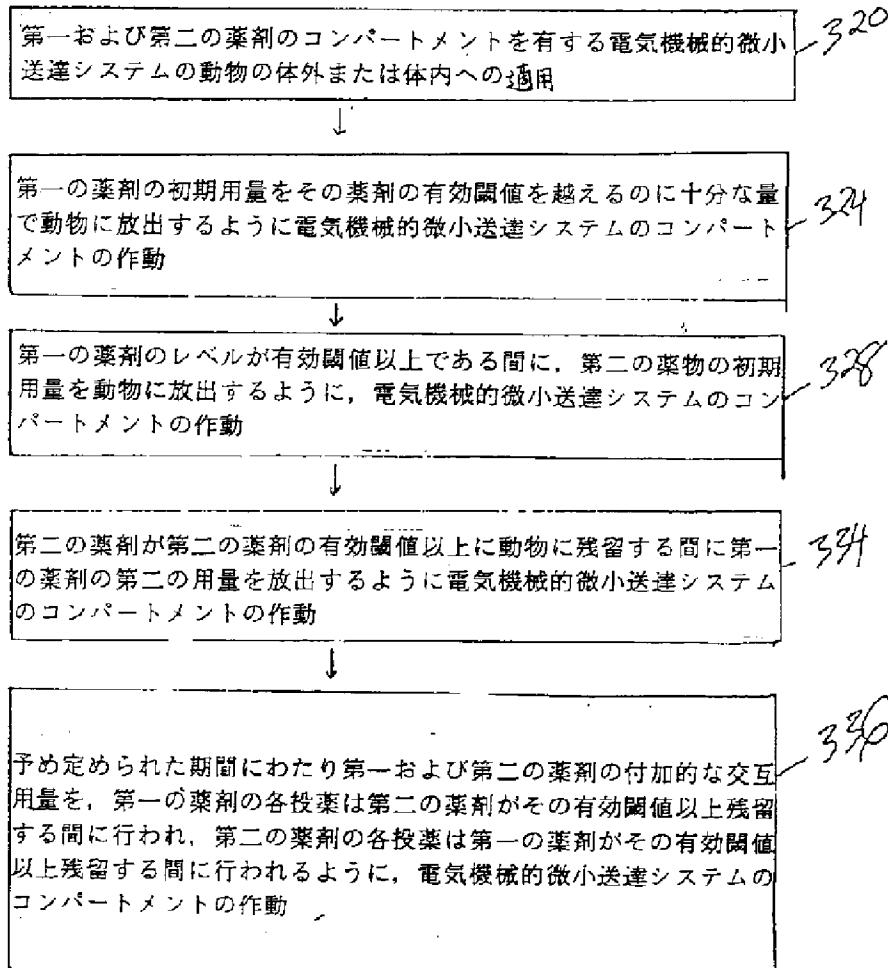
【図3】



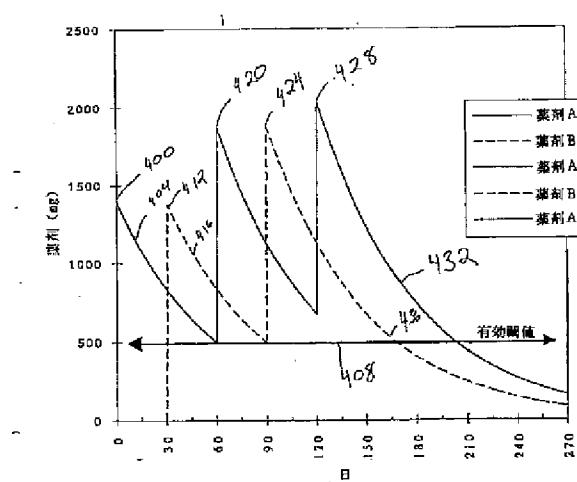
【図4】



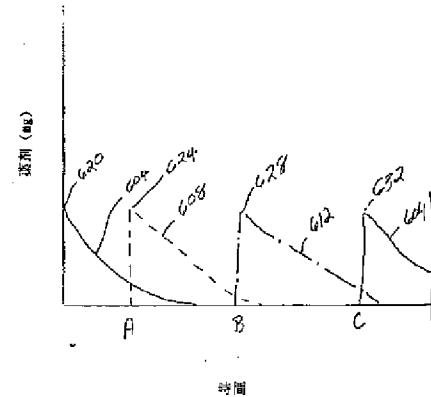
【図4 A】



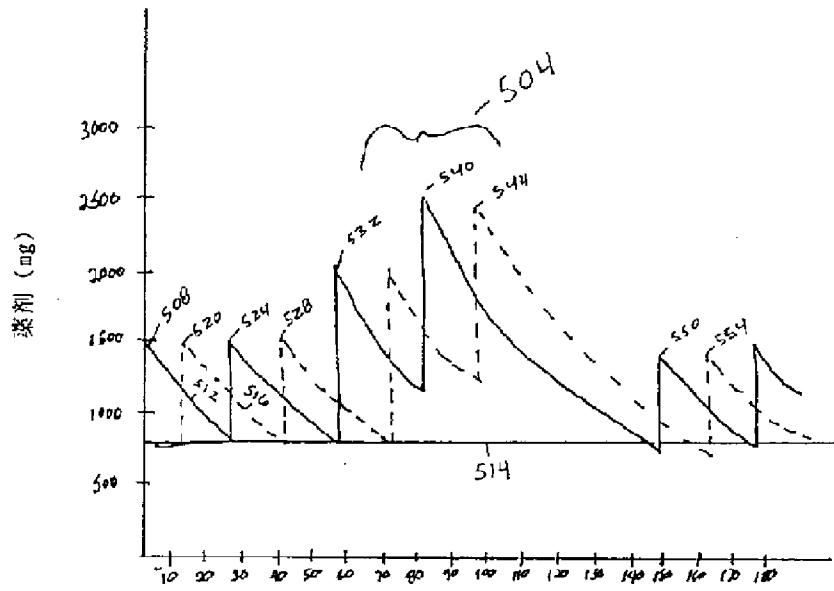
【図5】



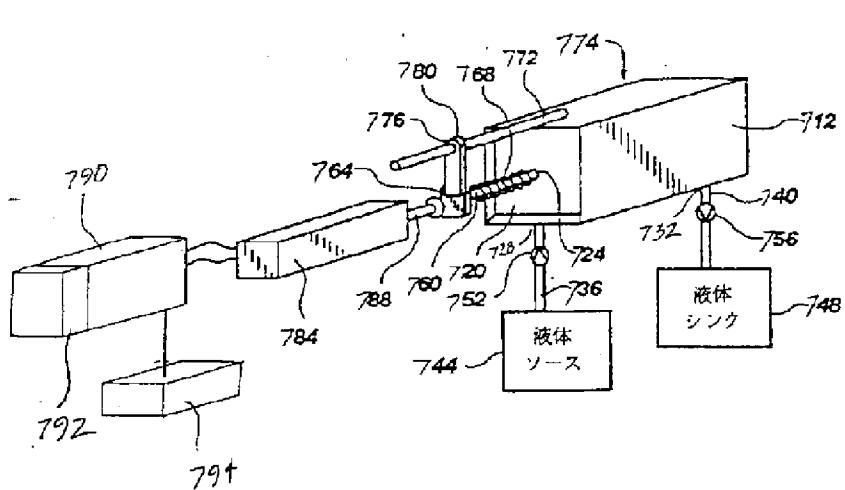
【図6】



【図5 A】



【図7】



1 Title of Invention

APPARATUS FOR AUTOMATIC ADMINISTRATION  
OF MULTIPLE DOSES OF DRUGS

3 Detailed Description of Invention

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 This is a continuation-in-part of U.S. Application Serial No. 08/797,296 filed  
February 7, 1997 now pending.

1. Field of the Invention

10 The present invention relates to an apparatus for automatic administration of  
multiple doses of drugs. More particularly, the present invention relates to an  
apparatus comprising electromechanical mechanisms and micromachines for  
automatic administration of multiple doses of drugs and drug formulations to humans  
and animals in which the apparatus delivers the drugs in a pulsatile fashion with any  
desired combination of individual dose amount and timing sequence.

15

2. State of the Art

20 It is well known in the fields of animal husbandry and veterinary medicine that  
it is usually desirable and often necessary to treat farm animals with drugs for  
parasites. The parasites of concern will often vary depending on the farm animal  
concerned and may include both ectoparasites and endoparasites. To eliminate or  
control these parasites, farm animals are often sprayed with or fed parasiticides,  
injected with these drugs or sprayed with drugs which act as parasite repellents. To  
accomplish such control of the parasites, the farm animals typically must be rounded  
up and placed in a holding area so that each animal may be properly dosed with the  
25 drug(s). Once treated, the animal is released until the next dosing is required.

30 Unfortunately, rounding up the animals each month, etc., is time consuming  
and expensive. The animal must be located and then brought to a suitable location  
for administration of the drug. Because of the time and expense involved with such  
round-ups, the farmer is forced into a compromise of overdosing the animal with a  
very large dose of the drug to prolong the period during which the drug is present at  
levels which meet or exceed the minimum effective level, thereby decrease the  
frequency with which the drugs must be administered, or accepting the expense of  
frequent round-ups to repetitively dose the animals. For example, a topically applied

drug may have an efficacy threshold which relates to a 750 milligram dose of a given medication. However, to extend the period between dosing, a significantly larger dose is typically used. In FIG. 1, there is shown a curve indicating a normal, exponentially declining (i.e., first-order) efficacy curve where the drug is provided by prior art diffusion devices, such as ear tags, at a very high initial dose in order to maintain drug levels above the efficacy threshold for a prolonged period.

Referring to FIG. 1, the initially high drug level 10 that is available early in the treatment period is typically much higher than the efficacy threshold 20. In the present example, the initially high drug level 10, is 3,750 milligrams, a drug level that would require a dose which is at least four to five times higher than the efficacy threshold for the drug used. Such large doses create several problems and negatively impact the animal by causing host toxicity, decreased weight gains, and loss of income to the animal handlers/owners.

An additional problem with the initial high dose is that high levels of the drug may still be present should the farmer desire to slaughter the animal within the time period correlated with the upper portion, indicated at 30, of the first-order declining kinetic curve. The high, persistent drug levels can limit the farmer's marketing response and potentially lead to adverse reactions in consumers.

In the FIG. 1 example, the drug, assumed to be a parasiticide for discussion purposes, which has been diffused onto/into the animal remains above the efficacy threshold for approximately 90 days. Once the amount of drug present falls below the efficacy threshold, the drug is present in insufficient amounts to adequately kill the targeted parasites. However, it is well known that the prolonged presence of subtherapeutic levels of a drug gives rise to the development of resistance to the drug within the targeted parasites. In a resistant parasite population, the efficacy threshold is shifted upward substantially. Therefore, due to use of prior art diffusion controlled dosage forms, numerous previously beneficial antibiotics and parasiticides are now of limited effectiveness because the target microbes and parasites have developed sufficient resistance to the drug to withstand even very high dosages that the host animal cannot tolerate. Drugs that are not biocides also are negatively impacted by this type of dosing pattern as manifested by enzyme down regulation and the clinical development of tachyphylaxis.

There have been numerous attempts to overcome these concerns. For example, it has been proposed to implant in farm animals devices which provide for the release of drugs at a time other than implantation. Examples of such devices are included in the U.S. Patent Nos. 4,564,363, 4,326,522, 4,425,117, 4,439,197, 5 3,840,009, 4,312,347 and 4,457,752. Unfortunately, these devices tend to be expensive to use, typically they allow only for a one time (continuous) discharge of a single drug, and are otherwise disadvantageous. Thus, there is a need for an apparatus for administering drugs which overcomes the disadvantages of the prior art.

10

### **SUMMARY OF THE INVENTION**

It is an object of the present invention to provide an apparatus for dosing animals/humans which delivers drugs in a pulsatile fashion with any desired combination of individual doses amounts and timing sequences.

15

It is another object of the present invention is to provide an apparatus that provides electronic control over drug delivery, rather than depending on the chemical attributes of the drug being delivered.

It is yet another object of the present invention is to provide an apparatus that operates independently of the drug being administered.

20

It is still another object of the present invention to provide an apparatus that is relatively small, rugged, and sufficiently inexpensive to be disposable.

Another object of the present invention is to provide such an apparatus in which each dose delivered is a substantially precise dose.

25

Still another object of the present invention is to provide such an apparatus in which the doses are released at substantially precise time intervals.

Yet another object of the present invention is to provide such an apparatus in which the total dose delivered per unit time (e.g., hour, day, week, month, etc.) are determined by the number of pulses released by the apparatus.

30

Additional objects of the invention include the use of devices which may be used topically, ruminally or implanted, and which may be used in both human and animal applications.

The above and other objects not specifically enumerated are realized in specific illustrated embodiments of an apparatus for automatic repetitive dosing of a single drug or dosing of two or more drugs that comprises an electromechanical microdelivery system which has at least one container for holding at least one drug to be dosed and which is attached to, implanted in, or orally administered to the animal/human. The electromechanical microdelivery system is programmed to release an initial dose of the drug to the recipient. The initial dose is then followed by periodic doses of the drug or drugs to achieve the desired treatment of the recipient.

10 The electromechanical microdelivery system preferable includes one or more dose metering cavities that are precision machined or molded components of the device to provide a precise dose of the drug or drugs being administered. Thus, when the pulse or pulses of the drug or drugs are administered, a substantially precise dose of each drug is administered.

15 In addition to providing substantially precise doses of the drug or drugs being administered, the apparatus of the present invention employs a microprocessor or application specific integrated circuit (ASIC) to release the drug or drugs into the patient at substantially precise times. The timing pattern for release of the individual pulses is thus controlled by the ASIC in which timing precision is determined by a 20 quartz oscillator. Thus, the dosing regimen, regardless of complexity, can be substantially matched to the therapeutic need.

25 In accordance with one aspect of the invention, the electromechanical microdelivery system administers a first dose to the recipient and the amount of drug is allowed to diminish in, for example, a first-order kinetic decline. Of course, those skilled in the art will appreciate that the present invention applies equally well to any type of decreasing drug concentration. Before the drug is allowed to pass below the known efficacy threshold for the drug, the electromechanical microdelivery system releases another dose of the drug or an initial dose of another drug sufficient to bring the amount of the at least one of the drugs in/on the recipient above the efficacy 30 threshold for that drug. In a situation where a first and a second drug are being dosed, the dosing of the first and second drugs are cycled to achieve a desired efficacy by always maintaining at least one of the drugs above the efficacy threshold

for that drug. This repetitive dosing approach maintains high-level efficacy with a minimum drug exposure for the host animal and the environment. For example, the first and second drugs may be administered shortly before the other drug drops below the efficacy threshold, or several doses of the first drug may be provided with an occasional dose of the second drug, or several doses only of the first drug may be provided.

In accordance with another aspect of the present invention, the electromechanical microdelivery system delivers first and second drugs in such a manner that each drug remains present in the body in amounts above the efficacy threshold, or, the two drugs may be alternated to ensure that at least one of the drugs is always well above the efficacy threshold without introducing excessive amounts of either drug into the animal.

In accordance with yet another aspect of the present invention, the electromechanical microdelivery system could be used to supply a plurality of different drugs with any desired sequence and timing during a designated period. Thus, for example, antibiotics or parasiticides could be delivered monthly as described above and other drugs, such as hormones which stimulate animal growth, could also be provided. The use of the electromechanical microdelivery system allows a farmer to provide all of the medication needs for an animal for a prolonged period of time with a single administration of the programmed electromechanical microdelivery system. Such a device can save considerable amounts of time and money by avoiding repetitive handling of the animals, avoiding doses which may induce toxicity in the host, and maximizing efficacy with minimal drug doses.

In accordance with still another aspect of the present invention, the electromechanical microdelivery system may deliver an amount of drug during each dose correlated with the amount of drug required to address particularly high or low disease patterns. Thus, for example, the amount of drug provided by a dose may be increased or subsequent doses may be delivered more frequently during periods, such as spring or summer, when parasitic infestations may be particularly common, and decreased to a level slightly above the efficacy threshold during fall and winter or other periods when parasite infestations are not as common.

In accordance with still yet another aspect of the invention, the electromechanical microdelivery system automatically doses a plurality of different drugs for humans/animals, each at different times. For example, concerns may be present about the use of two drugs because of their proclivity to interact and produce undesirable side effects. With the apparatus of the present invention, the electromechanical microdelivery system may deliver a first drug that is allowed to fall below levels at which it is likely to interact with the second drug. The second drug may then be administered and allowed to fall to a sufficiently low level before the first drug is reintroduced. Thus, medical personnel can ensure that a patient has his or her medication administered at appropriate times without requiring the medical personnel to be present each time one of the drugs is administered. Accurate, precise delivery of complex dosing regimens is thus achieved in an unattended and automatic fashion, eliminating patient compliance and practitioner administration errors from the overall therapeutic outcome.

Still another aspect of the invention includes introducing the initial dose of a drug and allowing the drug to diminish, for example, in a first-order kinetic decline. Before the drug is allowed to pass below the efficacy threshold which has been established, the electromechanical microdelivery system releases a second dose of the drug to maintain the amount of the drug in the patient above the efficacy threshold for the drug.

The electromechanical microdelivery system is sufficiently small that it may be administered either topically, ruminally, or it may be implanted. If necessary, the dosages provided by the electromechanical microdelivery system may be maintained within a single compartment for each dose, or larger doses may be achieved by using two or more compartments.

Still yet another aspect of the present invention is employing an electromechanical microdelivery system to mix two or more drugs within a compartment or during application to achieve a desired balance of the two drugs which is available to the patient. The two drugs disposed in a single compartment may be selected to synergistically interact with each other, or may be simply selected on the basis that dosing of the two drugs is desirable at approximately the same time.

When dispensed from separate compartments, the drugs will typically interact in a symbiotic manner to further improve the efficacy of the drugs.

#### 4 Brief Description of Drawings

##### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

5 The above and other objects, features and advantages of the invention will become apparent from a consideration of the following detailed description presented in connection with the accompanying drawings in which:

10 FIG. 1 shows a graph demonstrating a first-order kinetic decline of drug levels in/on an animal when the drug is delivered by a device that releases drug by the conventional diffusion method;

FIG. 2 shows a perspective view of an electromechanical microdelivery system in accordance with the present invention;

FIG. 2A shows a fragmented, side cross-sectional view of the electromechanical microdelivery system of FIG. 2;

15 FIG. 3 shows an isometric, exploded, partially cutaway view of an alternate embodiment of an electromechanical microdelivery system in accordance with the present invention;

20 FIG. 4 shows a graph demonstrating a method of repetitive, alternating dosing that may be practiced with the apparatus in accordance with the present invention, along with a first-order kinetic decline for the delivery of each dose;

FIG. 4A shows a flow chart of the process used for implementing the dosing method demonstrated by the graph of FIG. 4;

25 FIG. 5 shows a graph of another dosing procedure that may be practiced with the apparatus of the present invention;

FIG. 5A shows another graph of a dosing procedure that may be practiced with the apparatus of the present invention;

FIG. 6 shows a graph of yet another dosing procedure that may be practiced with the apparatus of the present invention; and

30 FIG. 7 is a perspective view of another electromechanical microdelivery system in accordance with the present invention.

## DETAILED DESCRIPTION

Reference will now be made to the drawings in which the various aspects of the present invention will be described so as to enable one skilled in the art to make and use the invention. It is to be understood that the following description is only exemplary of the principles of the present invention, and should not be viewed as narrowing the pending claims.

Referring to FIGs. 2 and 2A, there is shown an electromechanical microdelivery system, generally indicated at 100, which may be used to practice the teachings of the present invention. The electromechanical microdelivery system 100 includes a housing 104 having a plurality of compartments 108 formed therein. Each of the compartments 108 has an open upper end 108a, over which a rupturable or removable cap 112 is placed. The caps 112 may be attached to the housing 104 so that one or two sides rupture when desired, or a plurality of score lines 116 can be made so that the cap 112 opens when forcefully contacted by medication disposed therein.

As shown in FIG. 2, the compartments 108 are arranged in rows to achieve maximum dosing volume in a minimum space. Positioned at one end of the two rows of compartments 108 is a utility compartment 120. The utility compartment 120 is used to house a battery 124, a microprocessor 128, such as an application specific integrated circuit (ASIC), and a timing circuit 132. The timing circuit 132 is preferably comprised of a quartz oscillator. A receiver and antenna 136 may also be provided. The battery 124, the microprocessor 128, the timing circuit 132, and the receiver/antenna 136 (if provided) are mounted on a substrate 140 which forms a floor of the utility compartment 120 and the other compartments 108.

Disposed in each compartment 108 is a drug containment sack 150 shown in FIG. 2A. The drug containment sack 150 has an upper opening 154 and a void 158 disposed within the sack 150 for holding medication. The upper opening 154 of each drug containment sack 150 is attached adjacent the opening 108a of a corresponding compartment. The drug containment sacks are provided for holding a drug dose to be delivered to an animal to which the drug delivery system is administered. The drug dose may be formulated as solids such as tablets, powders and granules,

semisolids such as ointments and creams, or even solutions, suspensions, and emulsions.

5 The drug containment sacks will typically be made of material which is flexible and chemically inert. The exact material used to form the sack may vary depending on the drug to be administered. Several likely materials are set forth in U.S. Patent No. 5,167,625, which is expressly incorporated herein.

10 Disposed at the bottom of each compartment 108 on the substrate floor 140 is a pyrotechnic gas generating element, typically a bead of material 162 which is responsive to heat resulting from an electrical signal applied to a heating element, thereby igniting and producing gas that fills and pressurizes the corresponding compartment. Alternatively, a non-toxic foam may be produced by an ignition material to similarly fill a corresponding compartment 108. As a compartment 108 fills with gas, the gas forces the corresponding drug containment sack 150 upwardly and the sack, in turn, forces the drug formulation contained therein against the cover 112 which ruptures and allows the drug formulation to be expelled as the sack everts. 15 Sack 150b of FIG. 2A is shown fully everted from compartment 108b which ensures that all drug formulation initially contained in the sack, i.e. a dose, is administered to the patient.

20 The pyrotechnic gas generating material 162 might illustratively be a composition of nitrocellulose, nitroglycerine, hydrazine, or polyvinyl nitrate. Although not shown, a second or more pyrotechnic gas generating beads might also be included in each compartment to be activated after the first bead has been activated to thereby better ensure the complete release of drug formulation from each compartment.

25 The microprocessor 128 (FIG. 2) receives a signal from the timing circuit 132 and compares that signal to a dosing regimen that may be programmed into the timing circuit with firmware and/or software. The microprocessor 128 then selectively connects the battery 124 to the pyrotechnic gas generating beads 162 in some preferred order (to activate the beads) and with subsequent activation of 30 different beads predetermined by the programmed dosing regimen, to thereby discharge and administer doses of drug formulation to the patient (animal or human) over a period of time.

The microprocessor 128 operates in such a manner as to selectively and sequentially connect the battery 124 by way of electrical conductors 166 to the pyrotechnic gas generating beads 162. While shown as being disposed underneath the substrate 140, the conductors can also be disposed in or on top of the substrate. 5 Thus, the microprocessor 128 is able to selectively trigger the release of numerous doses of therapeutic drugs over a prolonged period of time. For example, half of the compartments 108 could be filled with a first insecticide and the other half filled with a second insecticide. The microprocessor 128 could be programmed to activate release from a compartment having the first insecticide, and then activate release from 10 a compartment containing the second insecticide after some predetermined delay. If necessary, a dose could be provided by the actuation of two or more compartments.

In such a manner, a single administration of the electromechanical microdelivery system 100 can deliver a series of medication doses over a prolonged period of time. For example, if a parasiticide were released monthly, a single 15 administration of the electromechanical microdelivery system 100 would enable treatment of an animal for eight full months. Prior to the present invention, farmers would typically either round up their animals monthly to administer the medication, or would use a diffusion device which results in initially dangerously high drug exposures, followed by a prolonged period of sub-therapeutic levels as the drug 20 diffusion device is depleted. Additionally, diffusion controlled devices are often problematic because the chemical structure and reactivity of the drug to be delivered can significantly impact the delivery curve.

The present invention offers the advantages of periodic administration of the drugs from a one time administration of the dosage form. The chemical structure of 25 the drugs will have no effect on dosing because the microdelivery device 100 does not rely on drug diffusion or other drug-associated physicochemical phenomena to control the drug release pattern. Thus, considerable product development cost savings are achieved, in addition to improved drug efficacy.

Still another advantage of the apparatus of the present invention is that the 30 user can control when the electromechanical microdelivery system 100 begins to administer the initial dose. A transmitter 170 can be provided to remotely transmit signals to the receiver and antenna 136. Signals from the transmitter 170 activate the

microprocessor 128, thereby allowing the timing circuit to cause the drugs to be administered in a manner desired by the user. Thus, for example, a rancher could administer two electromechanical microdelivery systems to each of his cattle, each of the electromechanical microdelivery systems containing a six-month supply of antibiotics. One of the electromechanical microdelivery systems would be activated to begin release of the antibiotics shortly after implantation. The other electromechanical microdelivery system 100 could be activated approximately six months later by the transmitter 170. Thus, the rancher could reap the benefits of a one-year dosing regimen of antibiotics from a single administration of the dosage form. Likewise, an initial dose of a vaccine could be disposed in one electromechanical microdelivery system activated shortly after implantation with another electromechanical microdelivery system containing a booster for the vaccine activated at some later point in time when such a booster is desired or necessary. Annual administration of medication would save large amounts of time and money, by reducing animal handling and increasing the efficacy of the drugs. The apparatus also provides a prolonged treatment period that can markedly exceed the duration of traditional diffusion devices, while eliminating concerns of host toxicity, subtherapeutic drug levels, development of parasite resistance, and tachyphylaxis.

The electromechanical microdelivery system can be formed into numerous different embodiments. For example, in FIG. 3 there is shown an electromechanical microdelivery system, generally indicated as 200, having an elongate tubular housing 204. Formed in the housing is a central compartment or vesicle 208, and a plurality of other vesicles 212 disposed in a circle about the central vesicle as shown. The vesicles 208 and 212 extend along a substantial length of the housing 204 generally in parallel with one another and include openings at the upper end 204a of the housing. A cover 216 with a plurality of rupturable portions 216a is disposed over the upper end 204a of the housing 204 to cover the openings of the vesicles, but to also rupture and allow discharge of the contents of a vesicle when adequate pressure is supplied to the cover from inside the vesicle. Although the vesicles 212 are shown to be generally the same size, different size and shape vesicles could be provided to allow for delivery of different amounts of a drug.

The housing 204 also includes a bottom compartment 220 in which are disposed a battery 224, a microprocessor 228, such as an ASIC, and a timing circuit 232. The compartment 220 is separated from the vesicles 208 and 212 by a floor or substrate 236 in which are located a plurality of pyrotechnic gas generating beads 240. The circuit components 224, 228 and 232 selectively ignite the pyrotechnic gas generating beads 240 based on a preprogrammed dosing regimen in the same manner as discussed for the embodiment of FIG. 2.

Disposed in each vesicle 208 and 212 near the bottom thereof are pistons or plungers 244. The side surfaces of the plungers 244 are shaped to conform to and snugly fit within the side walls of the corresponding vesicles so that as a plunger is forced upwardly in a vesicle by gas pressure, it pushes out of the housing a drug formulation contained in the vesicle. The plungers 244 are forced upwardly in the corresponding vesicles by the activation of the pyrotechnic gas generating beads (or other geometric shapes) 240. Of course, the plungers 244 need not be used, as the drug formulation can be forced out the vesicle 208 by the gas itself.

Advantageously, the plungers 244 are made of polyurethane, synthetic rubber, silicone greases, petrolatum, paraffin, bees wax or other material which will allow for a slidably tight fit within the vesicles. The housing 204 could illustratively be made of rigid molded polymers (polycarbonate, ABS, polyesters, or other nonelastomeric thermoplastics or thermosets) or formed metals.

The electromechanical microdelivery system 200 is advantageous in that the large number of vesicles 208 and 212 can hold numerous doses of the medications to be administered. For example, if alternating dosages are desired on a monthly basis, the electromechanical microdelivery system 200 could provide drugs for more than a year without the need for implanting or otherwise administering additional dosage forms.

Other electromechanical microdelivery systems may also be employed to administer drugs in a manner in accordance with the method of the present invention. For example, the volumetric pump described in U.S. Patent 5,603,354 to Jacobsen et al., assigned to the assignee of the present invention, and herein incorporated by this reference, may be utilized. Likewise, the pressure-driven attachable topical fluid delivery system disclosed in U.S. Patent 5,618,269 and the piston-actuated attachable

topical fluid delivery system described in U.S. Application No. 08/434,463 both to Jacobsen et al. may be employed to deliver the drug(s) in accordance with the present invention.

5 Referring now to FIG. 4, there is shown a graph demonstrating a method of dosing that may be employed in accordance with the principles of the present invention, along with a first-order kinetic decline after delivery of each dose. For illustration purposes, the amount of drug available on an ear tag device configuration that is available to kill flies is graphed.

10 An initial dose 300 of a first drug, represented by solid line 304, is provided to kill flies. While referred herein as an ear tag which is clamped to an animal's ear, those skilled in the art will appreciate that the devices could be implanted, placed in the stomach of the animal, or placed in other areas. Additionally, the reference to a first drug should not be viewed as to limit the contents of a compartment of the microdelivery device, as two or more drugs could be disposed in a compartment of 15 the microdelivery device for simultaneous administration.

20 As shown in FIG. 4, the initial dose is about 1400 milligrams. However, those skilled in the art will appreciate that the amount provided will depend both on the drug used, the type and size of the animal, and the disease. For illustration purposes, treatment of a parasitic fly infestation will be discussed, as those skilled in 25 the art will be familiar with numerous parasiticides which may be used for such a purpose. After approximately 30 days, the levels of the first parasiticide 304 drop to near the efficacy threshold 308. Rather than providing additional quantities of the first drug 304, the electromechanical microdelivery system (FIG. 2 or FIG. 3) is programmed to activate expulsion of a second drug 310 from a compartment or vesicle to provide the dosage indicated at 312. As shown in FIG. 4, 1400 milligrams 30 of the second drug are provided to kill any parasites which have not been killed by the first drug 304.

As the second drug 310 falls toward the efficacy threshold 308, a sufficient quantity of the first drug 304 is again provided by the electromechanical microdelivery system to bring the levels of the first drug 304 back up to 1400 milligrams. The amount of the first drug 304 necessary to reach the target dose is less than needed for the initial dose because of the residue first drug from the first

dose. Thus, the second and subsequent dosings of either drug can typically be in smaller quantities, or delayed a sufficient period of time to prevent drug build up to levels which risk host toxicity. As shown in FIG. 4, approximately 900 milligrams is used for each dose after the initial dose for each drug.

5 By cycling the drugs in the manner described, considerable advantages are achieved. Of primary importance is that the cycling prevents the development of resistance to the parasiticide in the targeted parasite. There is always at least one of the drugs which is sufficiently above the efficacy threshold to eliminate the parasitic infestation. The two cycling drugs prevent multigenerational parasite turnover in the 10 presence of subtherapeutic drug levels which is typically associated with development of resistance to drugs. Thus, resistance is substantially eliminated.

15 An additional advantage of the cycling is that the repetitive replenishment of drug keeps the total drug exposure for the host to a minimum. As shown in FIG. 4, one device administration has provided effective treatment of the animal for approximately five months. To achieve a similar treatment pattern with conventional dosage forms such as prior art diffusion devices would require the farmer, rancher, etc., to round up and treat the animal with the first or second drugs during each of the five months or periodically reapply diffusion-type devices. When dealing with 20 large numbers of animals, the time and expense involved with such procedures is prohibitive.

25 FIG. 4A shows a flow chart of the process used for implementing the dosing method demonstrated by the graph of FIG. 4. The initial step 320 is accomplished by administering the device to the animal. The device may be attached to a collar, ear tag or similar device to provide topical treatments, or may be conveniently implanted, such as in an animal's ear or orally administered for retention in the rumen of ruminant animals, to provide the drugs into the blood stream.

30 The second step 324 is accomplished by providing an initial dose of the first drug in a sufficient quantity to surpass the efficacy threshold for the drug. This is followed by the third step 328 of providing an initial dose of the second drug while the level of the first drug is above the efficacy threshold.

The fourth step 334 is performed by supplying a second dose of the first drug while the amount of the second drug in the animal remains above the efficacy

threshold for the second drug. Those skilled in the art will appreciate that the efficacy thresholds for the first and second drugs will often be different. However, for ease of reference, the efficacy thresholds for the two drugs are shown to be the same.

5 As indicated at 336, the dosing pattern can continue for a predetermined period of time, such as for 6 months. The actual time during which the electromechanical microdelivery system will typically be used depends on the parasite infestation patterns and the amount of the first and second drugs which may be held in the electromechanical microdelivery system.

10 While the graph of FIG. 4 shows the first and second drugs alternatingly falling below their efficacy thresholds, those skilled in the art will appreciate that a desirable dosing pattern is to keep both drugs above their efficacy thresholds for the entire period of treatment. Thus, instead of alternating the first and second drugs on a monthly basis, dosing may occur on a biweekly basis or a larger dose may be  
15 supplied. Such a dose, however, will be well below the potentially dangerous doses which attend administration of diffusion-type devices.

20 While more compartments are used if biweekly dosing is selected, the overall quantity of each drug used is relatively similar because the second and subsequent dose of each drug will need to be substantially less to bring the drug level to that shown at the top of each first-order kinetic curve.

#### EXAMPLE 1

25 In accordance with the graph and flow chart of FIGs. 4 and 4A, permethrin and chlorpyrifos insecticides are disposed in the electromechanical microdelivery system 100 of FIGs. 2 and 2A and attached as an ear tag onto the ear of an animal for control of ectoparasites such as horn flies. The insecticides are formulated in combination with solvents, polymers and other additives as necessary to retard depletion of an expelled dose over a one-month period. A first dose of permethrin is supplied in sufficient quantity to raise the amount of available permethrin above the  
30 efficacy threshold. Applying a first-order kinetic depletion curve to the amount of permethrin that is available, the permethrin is formulated to stay above the efficacy threshold for one month. Similarly, the electromechanical microdelivery system 100

is programmed to release a sufficient quantity of chlorpyrifos to bring the level of the drug above the efficacy threshold for chlorpyrifos and maintain a level above the efficacy threshold for one month. The electromechanical microdelivery system 100 actuates a compartment holding the largest dose of chlorpyrifos four weeks after the first dose of permethrin is released.

5

Four weeks after the first dose of chlorpyrifos is released, the electromechanical microdelivery system again actuates a compartment containing permethrin to release additional quantities of that drug. Because of the residual quantity of permethrin from the initial permethrin dose, the second permethrin dose will be a fraction of the first permethrin dose. According to FIG. 4, the second permethrin dose would be approximately 65% of the initial permethrin dose. Therefore, the electromechanical microdelivery system will be programmed as to which individual compartment to release for the first and all subsequent doses.

10

15

20

25

30

By continuing to alternate doses of the first and second drugs until each of the eight compartments 108 has been emptied, the electromechanical microdelivery system 100 provides doses which prevent parasite infestations for approximately six months. This is accomplished with a single device administration, saving the farmer or rancher time and money, while allowing both drugs to be kept well below levels which might induce host toxicity. Additionally, tolerance development by the parasites is nearly eliminated because the continual replenishment and alternating of the pesticides precludes multigenerational parasite turnover under conditions of sub-lethal insecticide exposure that is required for tolerance to develop. It is important to recognize in accordance with the present invention that alternating, as used herein, may include a one to one sequence, e.g. A-B-A-B . . . , or some other combination, e.g. A-A-B-A-A-B-A-B-B . . . , as may be desired to most efficaciously minimize the threat of parasites, etc., and infestation during a predetermined period of time, while minimizing the risk of toxicity to the animal.

Referring now to FIG. 5, there is shown a graph of another dosing procedure that may be employed with a microdelivery device in accordance with the present invention. An initial first dose 400 is provided of a first drug, the level of which is indicated by line 404. The initial first dose 400 of the first drug is approximately 1400 milligrams. At such a quantity, the amount of the first drug on the animal or

available on a device configuration such as an ear tag, remains above the efficacy level 408 for approximately 60 days.

5        Approximately one month after the first drug is released, an initial dose 412 of a second drug, indicated by the dashed line 416, is released. The amount of the second drug 416 which is released is also 1400 milligrams and will take approximately 60 days to drop below the efficacy threshold for the second drug. For ease of reference, the efficacy threshold for the second drug is indicated as being the same as the efficacy threshold 208 for the first drug. Those skilled in the art will appreciate that the efficacy threshold for each drug used must be considered when 10      determining the quantity of that drug released and the time between dosing and the presence of subtherapeutic levels of the drug.

15      Unlike the dosing regimen in FIG. 4, the amount of drug delivered with each dose is kept the same. Thus, because the level of the first drug has fallen to 500 milligrams, providing a second dose of 1400 milligrams, as indicated at 220, results in 1900 milligrams of therapeutically available drug. Likewise, a similar increase in the level of the second drug is achieved by use of a full 1400 milligram dose of the second drug, indicated at 424.

20      FIG. 5 also shows a third dose, indicated at 428, of the first drug. The third dose 428 is also 1400 milligrams, thereby bringing the amount of the first drug to a peak of slightly more than 2000 milligrams. Each of the two drugs are eliminated or degraded with a first-order kinetic decline, as indicated at 432 for the first drug and 436 for the second drug.

25      The dosing of the drugs so as to create an increase in the drug level in the animal with each subsequent dose can be used advantageously in several ways. First, if the goal is simplicity in manufacturing the electromechanical microdelivery system, the system can be manufactured with each compartment containing the first drug having the same quantity. Likewise, each compartment containing the second drug can have the same quantity. Thus, the electromechanical microdelivery system 100 or 200 could be programmed to release the first and second drugs in an alternating 30      pattern. To prevent build-up of the first and second drugs, all doses after the second dose for each drug would simply be delayed. Conversely, the system could be manufactured with various compartments containing different quantities of the first

and second drugs, and the electromechanical microdelivery system could be programmed to release the compartment according to a prefilled dosing regimen, typically with the higher doses of each drug being administered first. In the alternative, the escalating quantity achieved by the dosing level as shown in FIG. 5 can be used to improve the correlation between dosing and infestation patterns. For example, if a particular parasite infestation is most common during a specific month or period, the electromechanical microdelivery system can be programmed to release a compartment containing a particularly high quantity of one or both drugs during the infestation period. Doses subsequent to the infestation period would be modified to return the drugs to a level desired when high-level infestation is not a concern.

Of course, a single drug could be used in the dosing pattern. As will be apparent to those skilled in the art from FIG. 5, either of the drugs delivered could be administered periodically to keep the drug doses to a minimum while ensuring that the available amount of the drug remains above the efficacy threshold. In such a manner, the development of resistance would be greatly diminished, as the available amount of the drug remains above the subtherapeutic level needed for resistance to develop.

Referring now to FIG. 5A, there is shown a graph representing the use of a microdelivery device such as those shown in FIGs. 2 through 3. The device is used to selectively control the therapeutically available amount of each drug to correlate the same to an infestation period, indicated at 504. An initial dose 508 of a first drug, indicated by the solid line 512 is 1400 milligrams and the efficacy threshold 514 for the first drug is 700 milligrams. Thus, the first drug 508 falls to the efficacy threshold 514 after approximately 30 days.

A second drug, indicated by dashed line 516 is provided. The initial dose 520 is 1400 milligrams and the second drug 516 has a similar efficacy threshold 514 as the first drug. The initial dose 520 of the second drug 516 is provided approximately 15 days after the initial dose 508 of the first drug 512.

A second dose 524 of the first drug 512 is provided after thirty days. To achieve an available level of 1400 milligrams for the first drug 512, the second dose 524 is 700 milligrams.

On about the forty-fifth day, a second dose 528 of the second drug 516 is provided. The second dose 528 of the second drug 516 is also 700 milligrams, thereby bringing the available level of the second drug back up to approximately 1400 milligrams.

5        A third dose 532 of the first drug 512 is provided on the 60th day. Because the 60th day is also the approximate beginning of the typical infestation period 504 for a particular parasite, the third dose 532 of the first drug 512 is increased to 1400 milligrams, the same as the initial dose 508. The third dose of the first drug 512 achieves a level of approximately 2100 milligrams. The increase in drug level 10 decreases the risk that the animal will become infested during a high-level infestation period.

15       The second drug 516 is also released in a greater amount during its third dose 536 to raise its level to approximately 2100 milligrams. The level for each of the drugs is raised up to approximately 2450 milligrams by providing a 1400 milligram fourth dose 540 and 544 for the first and second drugs, respectively.

20       To return to the preinfestation drug levels, the fifth dose 550 and 554, for each of the drugs is spaced approximately 60 days from the fourth doses 540 and 544 of the respective drug. It is important to note that while the first drug transiently falls below the efficacy threshold, the second drug remains fully therapeutic and covers the need. In addition, as illustrated in FIG. 5A, each drug level drops approximately 25 50% every 30 days. Thus, for example, the dose 540 brings the level of the first drug to 2450 mg on day 80, which falls to approximately 1225 mg on day 110, and approximately 612 mg on day 140. The fifth dose 550 for first drug 512 is 790 milligrams, as is the fifth dose 554 for the second drug 516. Any subsequent treatment is provided by doses of 700 milligrams.

30       Thus, it can be seen that a method for using the electromechanical microdelivery system 100 or 200 enables the user to control dosing patterns to correlate available drug levels with infestation patterns. By careful planning, the user is able to administer the minimum amount of the drug to maximize efficacy. This can be achieved either by timing the release of each compartment to achieve desired dosing levels, or by adjusting the quantity of the first or second drug which is contained in each compartment and then actuating the delivery from the

compartments in a predetermined pattern. When a first quantity of one of the drugs is delivered in the initial dose, maintaining the effective levels of the drug can either be done by applying a second, smaller quantity on the second and subsequent dose for that drug, or by providing the same dose and extending the time before the next delivery. Likewise, the delivered drug levels can be modulated to correspond with seasonal fluctuations in parasitic infestations by altering either the quantity of the drugs delivered and/or by changing the timing at which the drugs are delivered.

While discussed primarily with respect to the control of parasites in animals, those skilled in the art will appreciate that the present invention has a variety of medical applications. Thus, for example, a microdelivery device 100 or 200 could be programmed to provide medications in patterns which maximize their efficacy while minimizing adverse reactions or other problems. Furthermore, because the microdelivery devices are implantable or attachable to the patient, the drugs may be delivered in the most efficacious cycling while allowing the patient relative mobility. Thus, the principles of the present invention are equally applicable to medical applications in humans as it is to parasite control in animals.

Referring now to FIG. 6, there is shown an alternate dosing procedure that may be utilized by a microdelivery device in accordance with the present invention. Each of three drugs 604, 608 and 612 are provided to an animal. However, if two or more of the drugs are simultaneously present in sufficient quantities, the animal being treated will suffer from adverse side effects. Those skilled in the art will appreciate that the type and extent of any side effects are dependant on the amount of drugs provided.

To prevent adverse side effects, the first drug 604 is supplied to the animal in an initial dose 620. Based on the dose provided, it is known that the systemic level of the first drug 604 will fall to a level at which the second drug 608 may be introduced without side effects after time period A. Thus, the electromechanical microdelivery system 100 (FIGs. 2 and 2A) or 200 (FIG. 3) is programmed to release an initial dose 624 of the second drug 608 after time period A.

Following a first-order kinetic curve, the second drug 608 falls to a sufficiently low level after time period B to allow introduction of an initial dose 628 of the third drug 612. The third drug 612 also is eliminated until a second dose 632

of the first drug 604 may be introduced at time period C. The alternate dosing of the first, second, and third drugs 604, 608 and 612, respectively, can be continued until the drug delivery is no longer needed, or until the electromechanical microdelivery system 100 or 200 has been fully depleted.

5 Yet another microdelivery device, such as the electromechanical micropump disclosed in U.S. Patent 5,603,354 as herein described and incorporated by reference, may be employed in accordance with the present invention. FIG. 7 illustrates a perspective view of a volumetric pump disclosed in U.S. Patent 5,603,354 which includes a generally elongate housing 774, formed with an elongate cavity therein. 10 The housing 774 might illustratively be formed with an exterior shell 712 made of metal or hard plastic, and an interior filler disposed against the shell 712, with the cavity formed centrally therein. The filler could similarly be metal or hard plastic.

15 Disposed in one end of the housing 774 is a resilient sheet of material 720 made, for example, of latex rubber, silicone rubber, or nitride rubber. The sheet of material 720 fills the end of the housing 774 to prevent communication between the outside of the housing and the cavity except through an aperture 724 positioned in line with the cavity.

20 An inlet duct 728 is formed in the housing 774 generally adjacent to the sheet of material 720, to communicate with the cavity, and an outlet duct 732 is similarly formed in the housing to communicate with the cavity at the other end thereof. 25 Conduits 736 and 740 respectively couple ducts 728 and 732 to a fluid source 744 and a fluid sink 748. Check valves 752 and 756 are disposed respectively in conduits 736 and 740 to allow fluid to flow from the fluid source 744 into the cavity and prevent the reverse flow, and to allow fluids to flow from the cavity to the fluid sink 748 and prevent the reverse flow. The fluid source 744 could be any source of fluid which it is desired be pumped to fluid sink 748, such as an IV administration set which includes a bottle of fluid to be administered to a patient, with the fluid source 744 being the bottle and the fluid sink 748 being the patient receiving the fluid. Of course as will be evident upon further discussion, the fluidic pump could be used in 30 a variety of environments.

An elongate shaft or plunger 760 is disposed in the aperture 724 of the sheet of material 720 to extend at least partially into the cavity of the housing 774. The

shaft 760 may have a circular cross section and have a somewhat smaller circumference than that of the cavity so that the shaft may be moved in a reciprocating fashion back and forth in the aperture 724 and cavity. The aperture 724 is preferably shaped similarly to the cross-sectional shape of the shaft 760 and is 5 preferably the same or slightly smaller in size in order to completely surround and grip the shaft to form a sphincter seal and prevent fluid from escaping the cavity. As the aperture is formed in the resilient sheet of material 720, the aperture conforms to the shape of the shaft 760 even if their shapes are not identical, though it will be obvious to those skilled in the art that the more the shapes differ the less effective the 10 seal will be.

Disposed on the free end of the shaft 760 is a bumper pad 764. A coil spring 768 is disposed about that portion of the shaft 760 which is outside of the housing to provide a bias force against the bumper pad 764 to urge the shaft outwardly from the housing.

15 A support rod 772 is mounted on the top of the housing 774 and extends forwardly therefrom, and a stopper finger 776 is slidably mounted on the rod 772 so that it may be slid forwardly or rearwardly along the rod. A set screw 780 is provided in the stopper finger 776 to allow for setting or fixing the position of the stopper finger on the rod. Stopper finger 776 extends downwardly to a position in 20 the pathway of possible movement of the bumper pad 764 to prevent the bumper pad and thus the shaft 760 from moving outwardly from the housing 774 beyond the location of the stopper finger. The bumper pad 764 rests against the lower end of the stopper finger 776 to illustrate that the bumper pad 764 and shaft 760 are prevented from moving any further outwardly from the housing 774. The setting of the stopper 25 finger 776 by means of the set screw 780 determines the stroke or excursion of movement of the shaft 760 within the cavity of the housing 774.

30 A driving mechanism 784, such as a solenoid or motor, is positioned in front of the housing 774 so that a solenoid drive core 788 extends toward the bumper pad 764 as shown. When the drive mechanism 784 is activated (for example by applying an electrical current to a solenoid), the driver core 788 is caused to move towards the bumper pad 764, engage it and move the bumper pad and the shaft 760 toward the housing 774 so that the shaft moves further into the cavity of the housing. When the

drive mechanism 784 is deactivated, the drive core 788 retracts into the drive mechanism 784 allowing the coil spring 768 to urge the bumper pad 764 and thus the shaft 760 outwardly from the housing until the bumper pad contacts the stopper finger 776. Alternative activation and deactivation of the drive mechanism 784 will thus result in the shaft 760 being reciprocated within the cavity of the housing 774.

□

Actuation of the drive mechanism 784 is controlled by a microprocessor 790, such as an ASIC, that employs a timing device 792, such as a quartz oscillator. Preferably, the microprocessor 790 which may include integrated circuitry having firmware/software that is preprogrammed with a desired dosing regimen. Accordingly, a drug contained in the fluid source 744 is pumped by actuation of the drive mechanism 784 to the fluid sink 748 (typically the patient) as determined by the dosing regimen and controlled by the microprocessor 790. As with other embodiments of the present invention herein described, the dosing regimen and thus control of the microprocessor 790 may be altered by a remote signal transmitted to and received by a receiver 794.

10

In operation, when the shaft 760 is moved further into the cavity, any fluid within the cavity is forced into the conduit 740 and through the check valve 756 to the fluid sink 748. When the shaft is allowed to retract or move outwardly of the cavity, a negative pressure is created in the cavity, causing fluid to be drawn from the fluid 744 through the check valve 752 and into the cavity. The continued reciprocation of the shaft 760 thereby provides for pumping fluids from the fluid source 744 to the fluid sink 748.

### EXAMPLE 2

25

In this example, the electromechanical microdelivery system, such as pump 774 illustrated in FIG. 7, automatically delivers a maintenance dose of 10 to 200 microliters per day of the ectoparasiticide permethrin, formulated as a 60% w/w solution in methyl carbitol or other solvent, onto the fur and skin of dogs or cats. The microliters delivered per day are determined by the size of the animal and the susceptibility of the parasites in question. In most cases fleas and ticks are the target parasites. The maintenance dose is selected to provide high level parasite control with a minimum amount of parasiticide. On a previously untreated animal, it is

30

5 frequently desirable and advantageous to provide an initial loading dose on the first day of treatment. Loading doses typically vary between 100 and 1500 microliters. The loading dose rapidly raises the parasiticide level on the host animal into the lethal range, thus providing rapid kill of the offending parasite(s) and providing rapid relief to the host animal. The maintenance dose then maintains sufficient levels of the parasiticide to control the infestation at an acceptable level (>80% efficacy is typically desired) for a prolonged period of several weeks up to one year. Sufficient drug for the loading dose and all maintenance doses is contained within a reservoir container from which the electromechanical microdelivery system dispenses the programmed 10 doses.

### EXAMPLE 3

15 The use and application of an electromechanical microdelivery system, such as the electromechanical micropump illustrated in FIG. 7 as herein described and incorporated by reference, in the long-term, unattended topical delivery of parasiticides for the control of both ectoparasites and endoparasites is disclosed. In this preferred embodiment, the parasiticide is a combination of permethrin and ivermectin dissolved in an appropriate solvent such as methyl carbitol, Dowanol, or hexylene glycol. The permethrin is present at a 60% w/w concentration and the ivermectin at a 1% w/w concentration. The combination formulation is dosed as 20 disclosed in Example 2, however, the spectrum of target parasites is expanded to include both ectoparasites (e.g., fleas and ticks) and endoparasites such as the tissue stage of *Dirofilaria immitis* larvae which is ultimately responsible for lethal heartworm disease. Although some susceptible types of gastrointestinal worms would 25 also be controlled by this formulation, improved control of gastrointestinal worms (e.g., hookworms, roundworms, and whipworms) would be achieved by substituting milbemycin oxime for the ivermectin. Due to the exquisite sensitivity of *Dirofilaria immitis* to the ivermectin and milbemycin classes of parasiticides, 100% control of *Dirofilaria immitis* is achieved. The electromechanical micropump drug delivery 30 system relieves the animal handler from frequent manual dosing and assures that doses are given at the proper time and in the proper amount. This provides for uninterrupted drug coverage for the animal and eliminates the possibilities for parasite

infestation that inevitably accompany human errors in manually administering frequent and repetitive doses.

#### EXAMPLE 4

5        In this example, the electromechanical microdelivery system is used to automatically administer the anticoagulant enoxaparin sodium for prevention of deep vein thrombosis which may lead to pulmonary embolism. The electromechanical micropump is programmed to deliver 0.6 ml/day of a sterile solution containing 60 mg of enoxaparin sodium. The drug is administered subcutaneously in two divided  
10      doses through either an indwelling catheter or freshly inserted small gauge hypodermic needle. Typically, the doses are spaced every twelve hours. Sufficient drug solution is contained in the attached drug reservoir for 2 to 6 doses (1 to 3 days) depending on local medical protocol for change-out of infusion sets. Once the reservoir is exhausted, the entire assembly is discarded and a new assembly is  
15      positioned and switched on. The duration of use of a given drug delivery device is presently limited by the potency period of the indwelling catheter. As advances occur in indwelling catheter technology that permit longer duration catheter use, the drug delivery technology is fully capable of unattended use for periods of several months. The automation of parenteral anticoagulant drug delivery using small, lightweight, inexpensive electromechanical micropumps that provide instrument level precision and accuracy permits patients to leave high-cost hospital environments and return  
20      home without compromising the quality of therapy.

#### EXAMPLE 5

25        The administration of proteinaceous thrombolytic agents that enzymatically decompose unwanted thrombi and emboli (i.e., blood clots), is readily accomplished with the electromechanical micropump. The dosing requirements of three clinically useful thrombolytic agents in the treatment of potentially life-threatening coronary thrombi or pulmonary emboli are listed in the following table:  
30

Disease	Thrombolytic Agents		
	urokinase	streptokinase	TPA
coronary thrombi: (direct coronary artery infusion via catheter)	4 ml/min 2 hrs	10 ml stat - then - 1 ml/min 1 hr	6 ml/min 1 min - then - 1 ml/min 54 mins - then - 0.33 ml/min 2 hrs
pulmonary emboli: (IV infusion)	1.5 ml/min 10 mins - then - 0.25 ml/min 12 hrs	0.5 ml/min 30 mins - then - 0.1 ml/min 24 to 72 hrs	0.83 ml/min 2 hrs

10 In all cases the drug reservoir is filled with a solution of the desired thrombolytic agent. The electromechanical micropump then delivers the solution from the reservoir at pre-programmed rates that match the specific indications within the table. With all of these drugs, the required delivery rates are low and of short duration, yet in most cases require timed modifications as the therapeutic regimen progresses. Electromechanical micropumps that are preprogrammed will assure delivery of the correct dosing regimen for a given drug, reduce the possibilities for practitioner errors, and substantially accelerate initiation of therapy in emergency situations. Utilization of the electromechanical micropump also extends thrombolytic therapy to field situations where paramedics and other emergency medical personnel can reliably initiate therapy in transit to the hospital.

15

20

#### EXAMPLE 6

In this example, an electromechanical micropump or other electromechanical microdelivery system is employed for delivery of drugs and beneficial agents that require parenteral administration over a prolonged period. These drugs are chemically classified as proteins, peptides, oligonucleotides, and DNA. Examples of drugs within these chemical classes are vaccines, gene

25

therapies, and naturally occurring proteins with beneficial pharmacology that are produced by genetic engineering techniques. The electromechanical micropump is readily programmed to deliver the following common dosing regimens:

	Drug	Dosing Regimen
5	epoetin alfa (EPOGEN™)	0.5 to 0.7 ml every other day
	filgrastim (NEUPOGEN™)	0.93 to 16.33 ml/day for 2 weeks
	interferon alfa-2a (ROFERON-A™)	0.5 to 1 ml/day for 24 weeks
	vaccines (protein antigens)	<50 $\mu$ l/day for 2 to 12 weeks (continuous or combination of pulsatile with continuous pattern)
10	plasmid DNA encoding reporter genes	programmed to maximize cellular uptake of each polynucleotide

The electromechanical micropump offers the substantial benefit of programmability to achieve an optimum response from a given drug. The small size and weight allows patients to receive sophisticated, chronic drug 15 administration while remaining ambulatory. Patients that would often require institutionalized care would, through the use of the electromechanical micropump, be permitted to return to their home, work, or any other chosen activity.

#### EXAMPLE 7

20 In example 7, precise reduction of blood glucose levels in diabetic patients through administration of exogenous insulin is achieved by using an electromechanical micropump. Such insulin administration is required to prevent the development of the adverse effects of the disease such as blindness, organ failure, skin ulceration, and necrotic extremities requiring amputation. It is equally 25 important, however, that the glucose levels are not reduced sufficiently to create a hypoglycemic condition that results in loss of consciousness and coma. To accomplish the needed level of control, where glucose is lowered to the proper level with no overshoot, requires monitoring of blood glucose levels many times per day with concomitant adjustment in the amount of administered insulin.

30 Increased frequency of monitoring and dose adjustment is directly correlated with

reduction in the adverse effects of the disease. The goal is to provide diabetic patients with glucose monitoring and insulin delivery devices that automatically provide continuous, feedback controlled insulin levels which in turn place the patient into a physiologically correct metabolic condition. An electromechanical 5 micropump, such as that disclosed in FIG. 7, is a critical component in this type of closed-loop drug delivery system.

Several devices are currently available that can provide continuous monitoring of blood glucose levels. These devices operate on the principles of spectrophotometric absorption or through specific glucose chemical reactions 10 (most being enzymatically based) occurring in small implanted probes/sensors or as part of iontophoretic transdermal devices that enhance glucose transport across skin. These monitors all provide electrical output signals that are proportional to the glucose level. The electromechanical micropump is programmed to deliver insulin in response to the level of the output signal from the monitor. The 15 electromechanical micropump plus monitor comprise a closed-loop insulin drug delivery system that provides continuous, glucose sensitive insulin therapy that closely simulates normal physiology and substantially eliminates the ill effects of diabetes.

20

#### EXAMPLE 8

In the present example, direct infusion of chemotherapeutic agents into a tumor's arterial blood supply provides for high drug concentrations at the target tissue (i.e., tumor) while reducing the drug burden and associated undesired side effects at non-target tissues. This approach is highly beneficial in the treatment of 25 hepatic cancers (primarily carcinomas and metastatic carcinomas originating from non-hepatic primary tumors) which are typically unresponsive to conventional chemotherapeutic approaches. An electromechanical micropump, such as that illustrated in FIG. 7, enables tumor-direct, intraarterial infusions of chemotherapeutic agents. It is desirable to deliver the chemotherapeutic agent 5-fluorouracil (5-FU) or 5-fluoro-2-deoxyuridine (5-FUDR) as continuous 30 intraarterial infusions via the hepatic artery. When compared with conventional systemic intravenous administrations of these drugs, the direct intraarterial route

improves extraction of the drug from the blood into the liver and tumor by 10 to 400-fold. This means that up to 99% of administered drug is extracted from the blood, leaving a minimal amount to enter the general circulation, and thus resulting in a marked and clinically significant reduction in the untoward effects of chemotherapy. Additionally, when administered as a slow infusion that permits the tumor to uptake the drug, it has been noted that intratumor drug concentrations are 5 to 20-fold higher than drug concentrations in surrounding normal liver tissue which indicates a preferential targeting of drug to the tumor. The electromechanical micropump would be programmed to deliver:

10

Drug	Dosing Regimen
5-FU	3-30 mg/kg/day (4.2-42 ml/day) for 2 to >70 weeks
5-FUDR	0.1 - 0.5 mg/kg/day for 2 to >70 weeks

15 A catheter is located directly into the hepatic artery and connected to the electromechanical micropump. The pump is either mounted externally with a replaceable or refillable drug reservoir, or implanted with a refillable drug reservoir. The small size of the electromechanical micropump would present few restrictions to an ambulatory patient and would allow for a high quality of life  
20 while providing therapy on an out-patient basis.

#### EXAMPLE 9

In this example, the entries in the following table demonstrate the utility of an electromechanical microdelivery system in parenteral delivery of antibiotics, 25 antivirals, and antifungals. These drug agents require intravenous administration for periods of several days to several weeks. Many other drugs would similarly benefit from the electromechanical micropump, and the entries in the table do not limit or restrict the types of agents that can be administered. An electromechanical micropump, such as the electromechanical micropump  
30 illustrated in FIG. 7, provides accurate dosing of these agents while allowing the

patient a normal range of activities and a high quality of life, particularly full ambulatory mobility that permits maintenance of employment and home life. The pump converts what have heretofore been drug therapies that require administration in a medical institution (e.g., hospital, clinic, or other inpatient facility), at high cost and complete loss of normal lifestyle to the patient, to low cost therapies that minimally impact the patient's daily routine.

Drug	Dosing Regimen
imipenem/cilastatin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 to 500 mg qid x 10 days</li> <li>• pump rate: 8-16 ml/hr</li> </ul>
ceftriaxone sodium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 500 to 2000 mg bid (30 min infusion) x 14 d.</li> <li>• 0.4 to 1.7 ml/min for 30 mins. bid. x 14 d.</li> </ul> <p>NOTE: Therapy may be required for several weeks in some diseases (e.g., Lyme disease)</p>
cefoxitin sodium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 to 2 grams tid to qid. Or continuous infusion</li> <li>• 10 ml tid to 10 ml qid (30 min infusion)</li> <li style="text-align: center;">- or -</li> <li>• 30 to 40 ml/24 hrs continuous infusion</li> </ul>
foscarnet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 to 22 ml/hr iv infusion for 7 to 21 days</li> </ul>
amphotericin B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6.3 to 12.6 ml/day for 1 to 8 weeks</li> </ul>

In the aforementioned examples, it may be desirable to implant the electromechanical micropump into the body tissue of the patient or position the electromechanical micropump on a body part such as an extremity. For example, the electromechanical micropump may be attached to the patient's arm, secured in place by either adhesives, mechanical attachment (e.g., a flexible, adjustable arm band), or a combination thereof. A drug reservoir may be connected to the electromechanical micropump inlet port through quick-connect fittings that facilitate rapid change-out once the reservoir becomes depleted. Similarly, an IV set may be connected to the electromechanical micropump outlet port. It is noted that current medical practice dictates changeout of disposable components used in parenteral drug delivery every 1 to 3 days, although longer periods between change-outs have been reported. In accordance with the present invention, it is

desirable that all components be sufficiently inexpensive to be disposable, including the electromechanical micropump, if desired. Thus, the medical practitioner gains complete flexibility in the use of both the drug and the delivery device to best meet the individual needs of each patient.

5        Those skilled in the art will appreciate that regardless of which electromechanical microdelivery system is used, the practitioner responsible for assuring that drug therapy is provided can utilize established pharmacokinetic/pharmacodynamic principles and program the devices to deliver an optimal dosing regimen. Relying on this information, the programmer can  
10      determine not only when a drug should be released, he or she can selectively control the selected delivery system to provide different dosing levels to select an optimum dosing pattern for the particular use.

15      While the present invention will be desirable for a large number of insecticides, parasiticides and other drugs as listed in the Merck Index, the following drugs are currently viewed as being highly desirable for administration in accordance with the principles of the present invention which are set forth above:

chlorpyrifos  
diazinon  
20      permethrin  
lambda cyhalothrin  
fipronil  
pyrimiphos methyl  
ivermectin  
25      doramectin  
moxidectin  
insect growth regulators  
enoxaparin sodium  
urokinase  
30      streptokinase  
TPA  
epoetin alfa

filgrastim  
interferon alfa-2a  
vaccines  
protein antigens  
5 plasmid DNA encoding reporter genes  
exogenous insulin  
5-FU  
5-FUDR  
imipenem  
10 cilastatin  
ceftriaxone sodium  
cefoxitin sodium  
foscarnet  
amphotericin B  
15 acyclovir

Thus, an apparatus is disclosed for automatic dosing of one or more drugs. Those skilled in the art will recognize numerous modifications which can be made without departing from the scope and spirit of the invention. The appended claims 20 are intended to cover the scope of the invention.

## 2. CLAIMS

What is claimed is:

1. An apparatus for automatic delivery of multiple doses of at least one drug, comprising:
  - 5 containment means for containing at least one drug therein;
  - actuation means for selectively dispensing a substantially precise dose of the at least one drug from the containment means;
  - controller means for substantially precisely controlling the actuation means in accordance with a desired dosing regimen; and
  - 10 timing means for providing a timing signal to the controller means thereby allowing the controller means to control the actuation means at a substantially precise time.
2. The apparatus of claim 1, wherein said containment means comprises a housing having at least one compartment defined therein.
  - 15 3. The apparatus of claim 1, wherein said containment means comprises a reservoir.
4. The apparatus of claim 1, wherein said activation means comprises a propellant and an ignition source.
  - 20 5. The apparatus of claim 1, wherein said activation means comprises a pump.
6. The apparatus of claim 1, wherein said controller means comprises an application specific integrated circuit.
  - 25 7. The apparatus of claim 6, wherein said application specific integrated circuit comprises a microprocessor.

8. The apparatus of claim 1, wherein said timing means comprises a quartz oscillator.

9. The apparatus of claim 1, wherein said activation means further comprises receiving means for receiving a remote signal and for adjusting the dosing regimen of the controller means.

10. The apparatus of claim 9, wherein said receiving means comprises a radio signal receiver.

11. The apparatus of claim 1, further comprising monitoring means in communication with said controller means and a patient for monitoring at least one physiological condition of the patient and for generating data representing the at least one physiological condition, and wherein said controller means automatically adjusts the dosing regimen according to said data.

13. The apparatus of claim 11, wherein said monitoring means comprises a blood glucose level monitoring device.

20 14. The apparatus of claim 1, further includes a catheter in fluid communication with said containment means.

25 15. The apparatus of claim 1, further including attachment means for securing the containment means, activation means, controller means, and timing means to a body part of the patient.

16. The apparatus of 1, further including an IV set in fluid communication with the containment means.

30 17. An apparatus for automatic delivery of multiple doses of at least one drug, comprising:  
a drug container for containing at least one drug therein;

an actuator for selectively dispensing a substantially precise dose of the at least one drug from the drug container;

a microprocessor for substantially precisely controlling the actuator in accordance with a desired dosing regimen; and

5 a timing device for providing a timing signal to the microprocessor thereby allowing the microprocessor to control the actuator at a substantially precise time.

18. The apparatus of claim 17, wherein said container comprises a plurality of compartments disposed therein, each holding at least one drug.

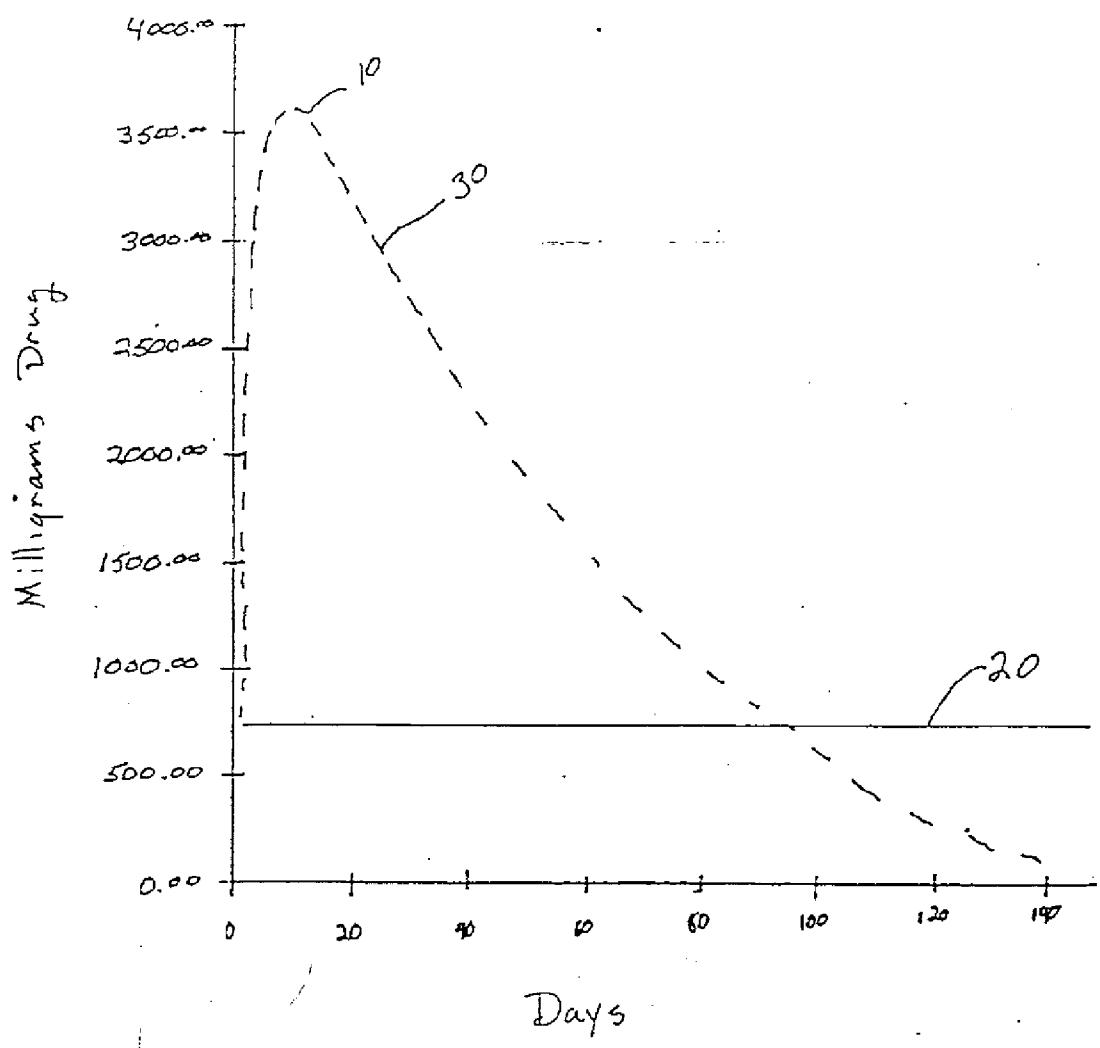
19. The apparatus of claim 18, wherein said plurality of compartments contain a first quantity of the at least one drug and a plurality of the remaining compartments contain a second quantity of the at least one drug which is less than 15 the first quantity.

20. The apparatus of claim 18, wherein one of the plurality of compartments contains a first quantity of the at least one drug and a plurality of the remaining compartments contain a second quantity of the at least one drug 20 which is greater than the first quantity.

21. The apparatus of claim 18, wherein a plurality of the compartments contain different quantities of the at least one drug.

25 22. The apparatus of claim 17, wherein said drug container is implantable within a patient.

FIG. 1  
(Prior Art)



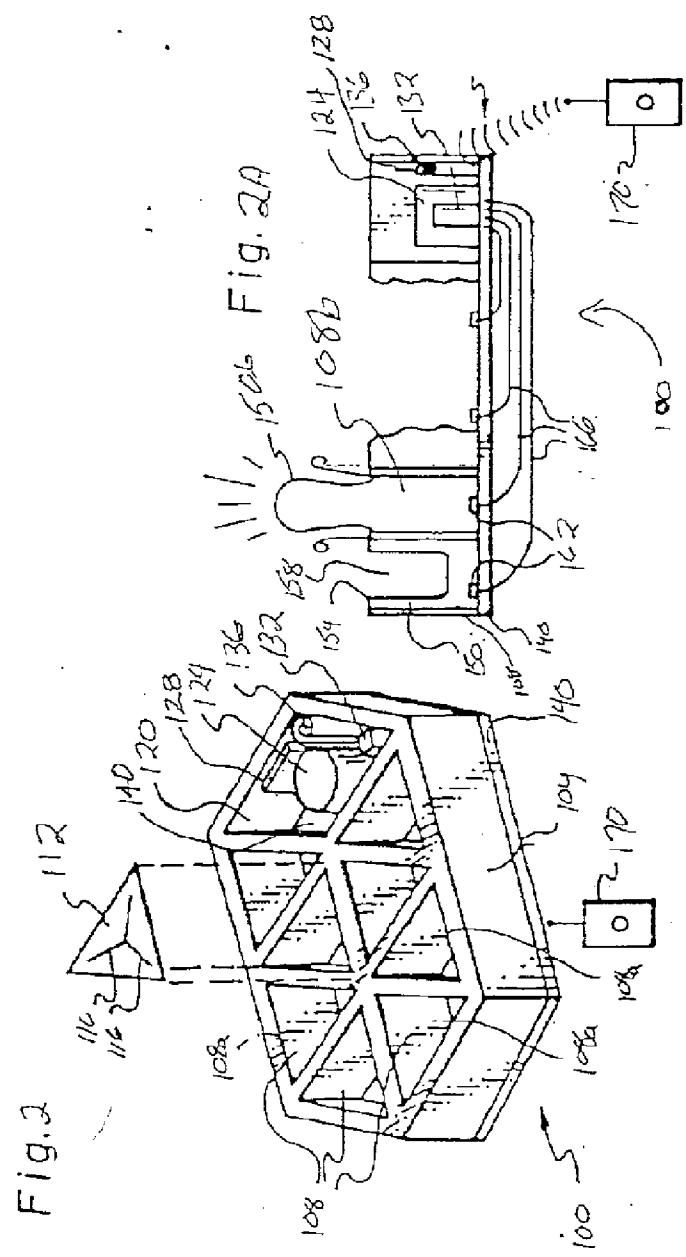


Fig.3

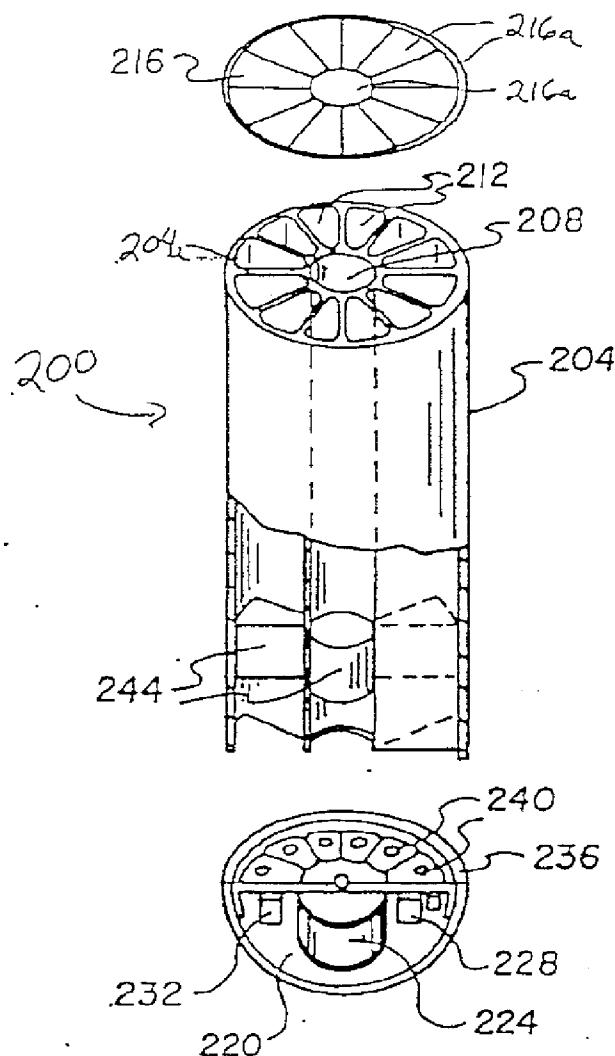


FIG. 4

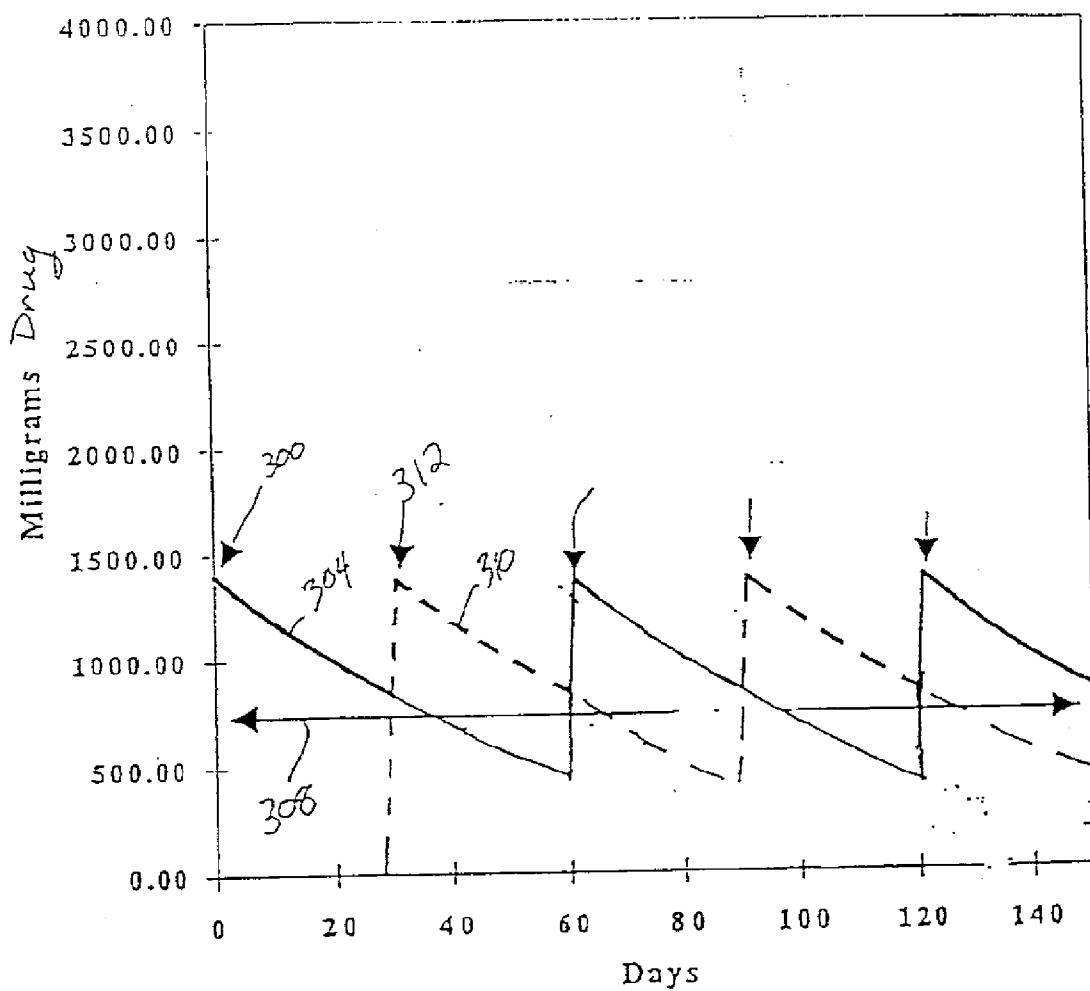


FIG. 4A

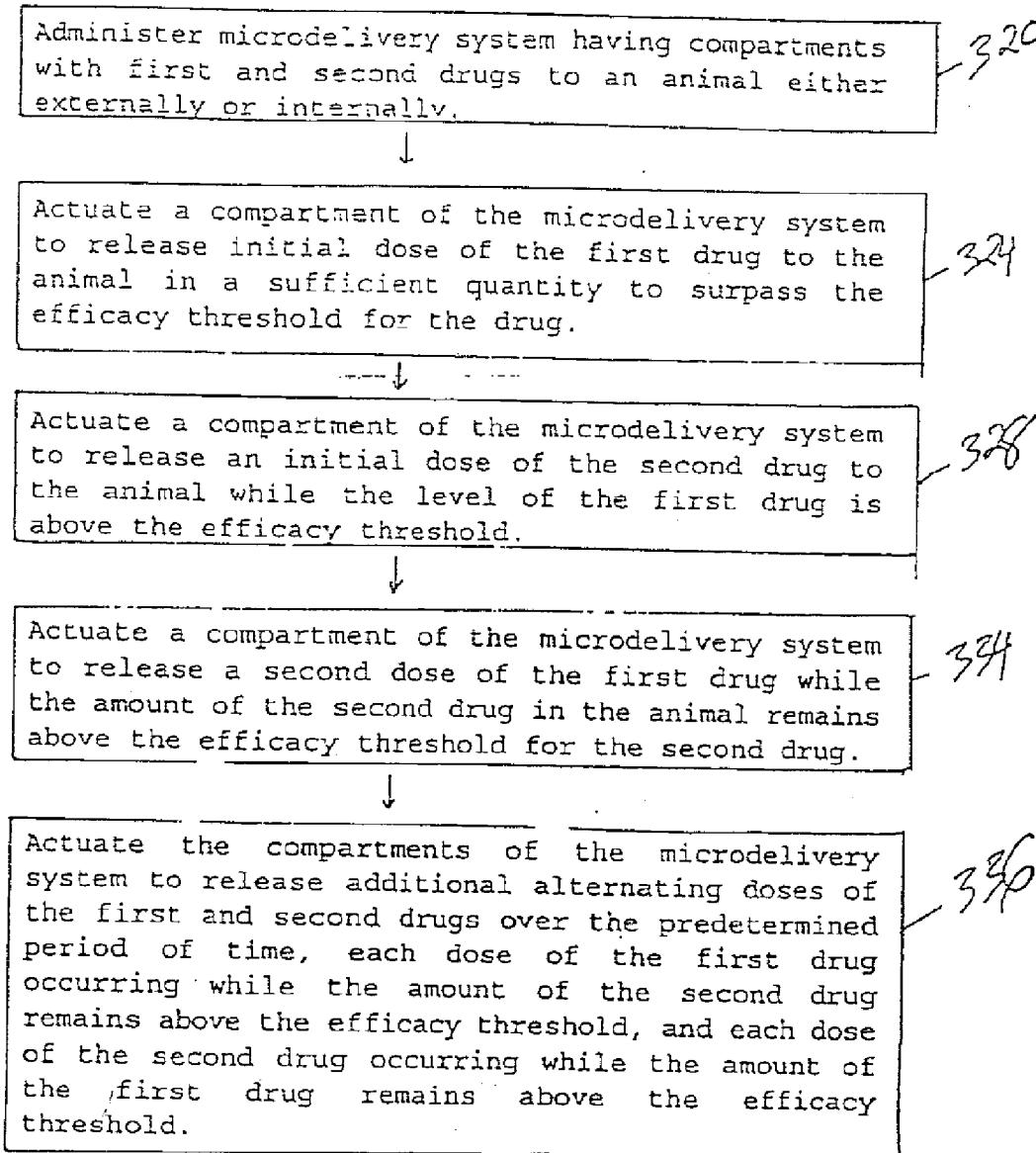


FIG.5

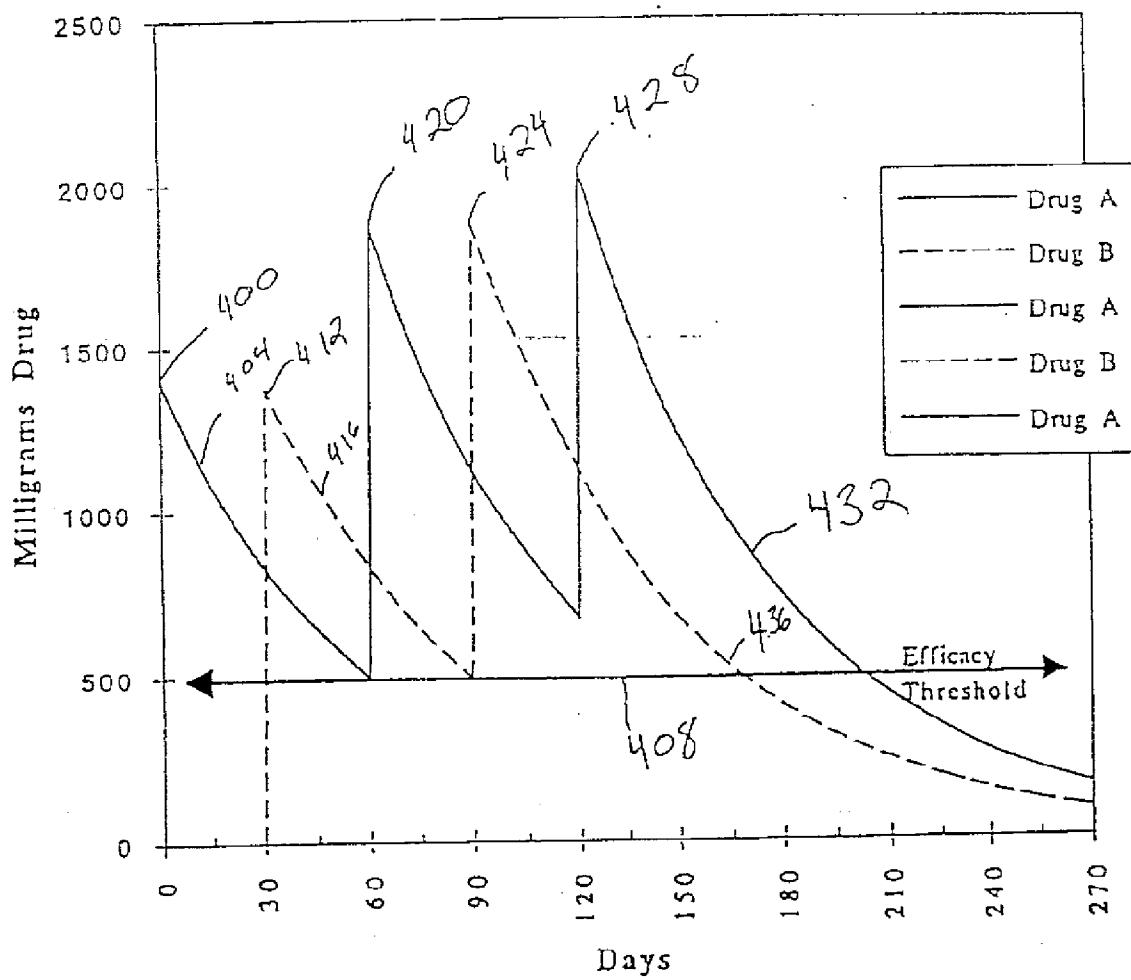


FIG. 5A

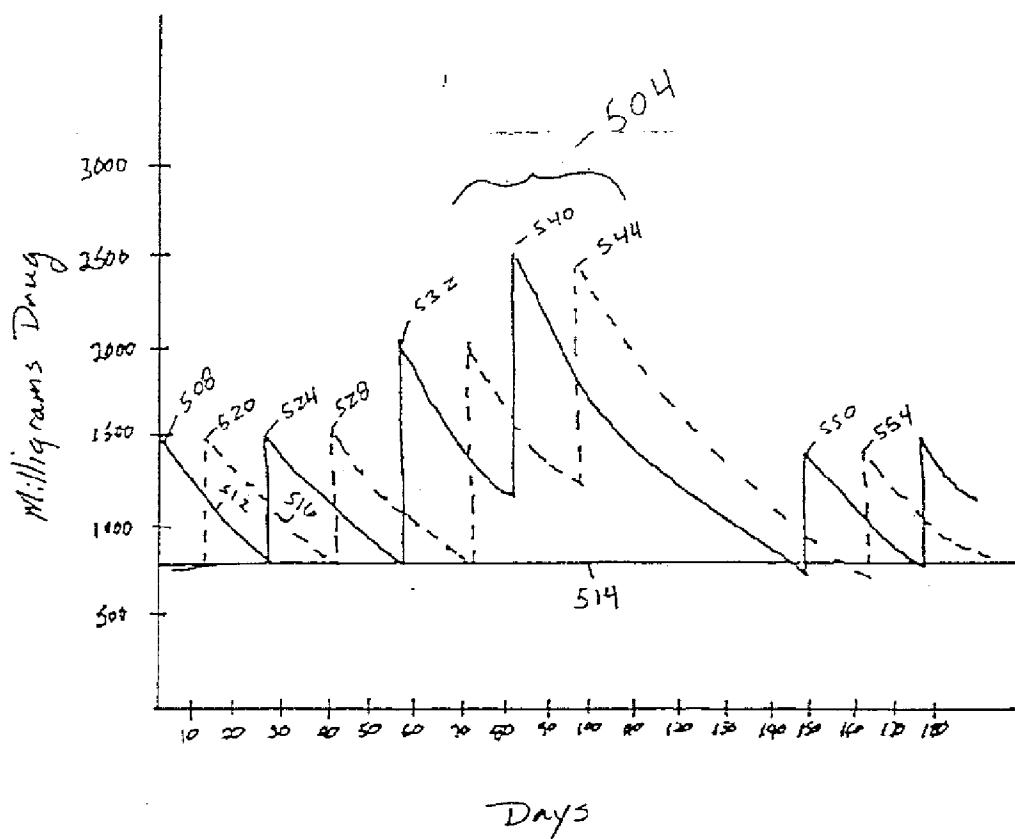


FIG. C

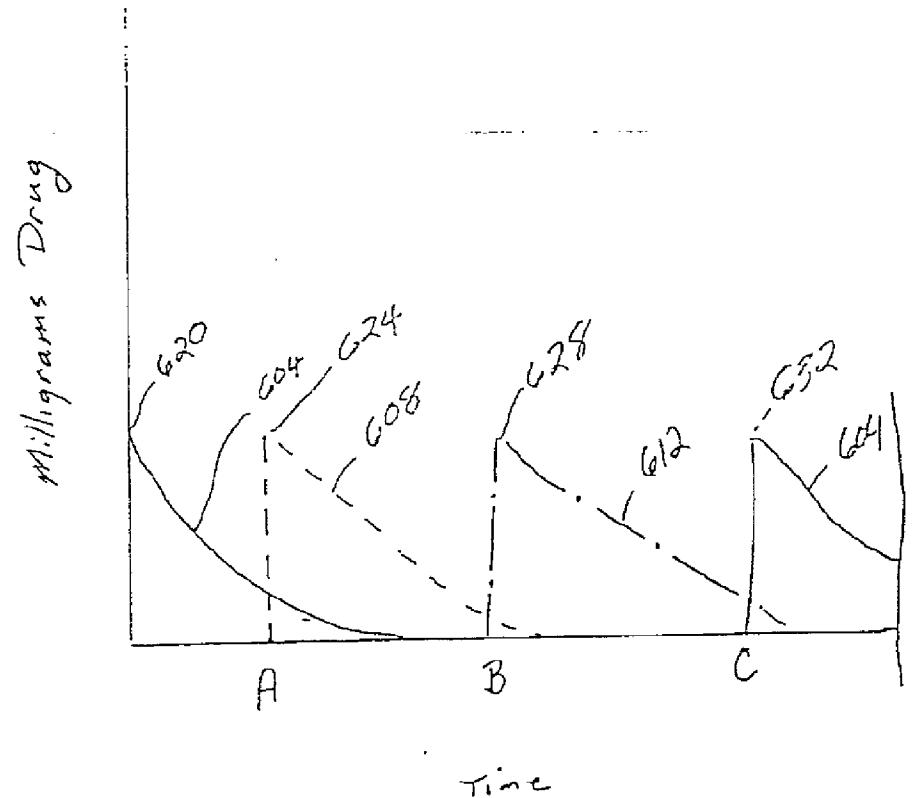
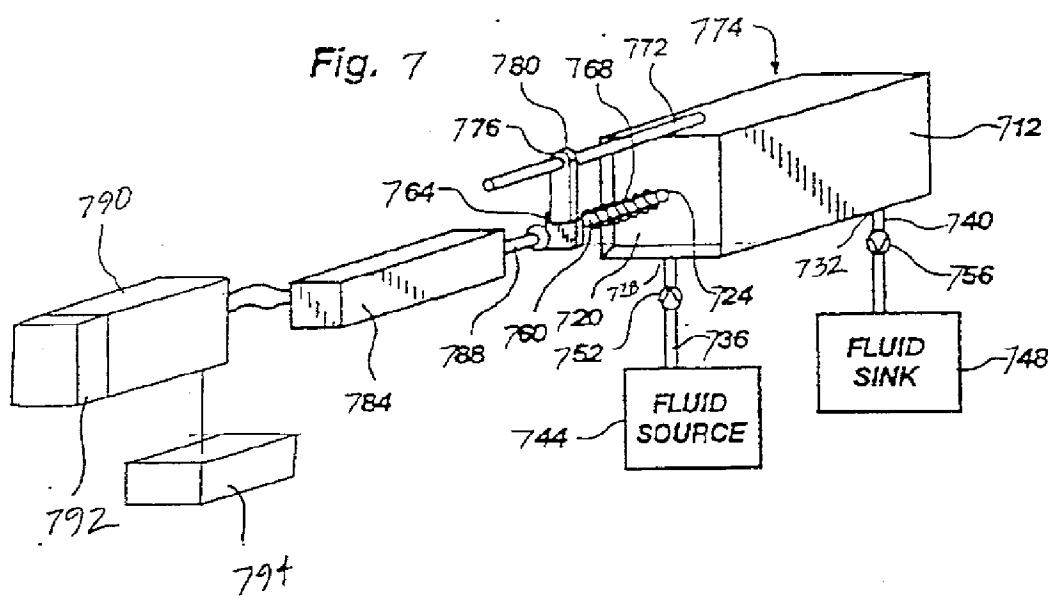


Fig. 7



## ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

1 Abstract The apparatus for automatic administration and dosing of one or more drugs comprises a microdelivery device which may be implanted in or otherwise administered to an animal or human. The microdelivery device is configured to have at least one compartment containing at least one drug so that a plurality of doses of the drug(s) are held within the device. In accordance with the present invention, the microdelivery device selectively actuates a compartment to selectively release doses of the drug(s) to provide an efficacious dosing pattern. The microdelivery device employs a microprocessor, such as an application specific integrated circuit (ASIC), preprogrammed with a desired dosing regimen and a timing circuit, such as a quartz oscillator, in order to administer the drug(s) according to the dosing regimen. Thus, the microdelivery device is programmable to effectuate the release of the drug(s) at a desired time to maintain efficacious levels of the drug while minimizing the amount of drug which must be used.

2 Representative Drawing

None